<レミマゾラムベシル酸塩>
<アネレム静注用 50 mg>

第 2 部 CTD の概要

2.5 臨床に関する概括評価

ムンディファーマ株式会社

<レミマゾラムベシル酸塩>

略号一覧表

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
ASA	American Society of Anesthesiologists	アメリカ麻酔学会
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical	解剖治療科学
AUC	Area Under the Consentration vs time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time zero extrapolated to infinity	時間 0 から無限大までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time zero to the last quantifiable time point	投与後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time zero to the last quantifiable time point	時間 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BIS	Bispectral Index	バイスペクトラルインデックス
BMI	Body Mass Index	体格指数
bpm	Beats Per Minute	心拍数
C_{eoi}	Concentration at the end of infusion	投与終了直前の血漿中濃度
CES	Carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
CNS7056/ ONO-2745	-	レミマゾラム
CNS7054/ ONO-IN-252	-	レミマゾラムの代謝物
CNS7056B/ ONO-2745BS	-	レミマゾラムベシル酸塩又はベンゼンスルホン酸塩
CS	Clninically Significant	臨床的に意義のある
CSHT	Context-Sensitive Half-Time	持続静注中止後の血漿中濃度が 50%に減少するのに必要な時間
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体ろ過量
ESRD	End-Stage Renal Disease	末期腎不全
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Fe	Fractional Excretion	尿中排泄率
GABA	gamma-Aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
HCl	Hydrochloric Acid	塩酸
HPLC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
ITT	Intention To Treat	治療意図の原理による解析対象集団
MAC	Minimum Alveolar Concentration	最小肺胞内濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MOAA/S	Modified Observer’s Assessment of Alertness/Sedation	鎮静スコア
NaOH	Sodium Hydroxide	水酸化ナトリウム
NCS	Non-Clinically Significant	臨床的に意義のない
PACU	Postanesthesia Care Unit	麻酔後回復室
PD	Pharmacodynamic	薬力学的作用
pH	Potential Hydrogen	水素イオン指数
PiCCO	-	循環動態モニター
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRIS	Propofol Infusion Syndrome	プロポフォール注入症候群
PT	Preferred Term	基本語
QT	QT interval（Time interval time between Q and T wave in the heart's electrical cycle）	QT 間隔（心臓の電気周期における Q 波から T 波までの時間）

略号	省略していない表現又は定義（英語）	省略していない表現又は定義（日本語）
QTc	QT interval corrected for heart rate	QT 間隔補正値
QTcB	QT interval with Bazett's correction	Bazett 補正式を用いて補正した QT 間隔
QTcF	QT interval with Fridericia's correction	Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔
QTcI	QT interval with Individual correction	個体別の補正式を用いて補正した QT 間隔
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Half Life	半減期
$t_{1/2\alpha}$	Terminal (alpha) Distribution Half-Life in Plasma	-
$t_{1/2\beta}$	Terminal (beta) Distribution Half-Life in Plasma	-
TIVA	Total Intravenous Anesthesia	全静脈麻酔
t_{max}	Time at C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
V_1	Central Volume of Distribution	中心コンパートメント分布容積
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール （視覚的評価スケール）
V_d	Volume of Distribution	分布容積
V_{SS}	Volume of Distribution at Steady State	定常状態における分布容積
V_Z	Volume of Distribution of the Terminal Phase	消失相における分布容積
λ_Z	Terminal Elimination Phase Rate Constant	消失速度定数

目次

頁

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 はじめに 6
2.5.1.2 製剤の薬理学的分類 6
2.5.1.3 目標とする適応症 6
2.5.1.3.1 効能・効果 6
2.5.1.3.2 用法・用量 6
2.5.1.4 科学的背景 7
2.5.1.4.1 現在の全身麻酔法 7
2.5.1.4.2 静脈麻酔薬の問題点 7
2.5.1.4.3 レミマゾラムの位置付け 8
2.5.1.5 臨床開発計画 9
2.5.1.5.1 臨床データパッケージ 9
2.5.1.5.2 国内臨床試験 14
2.5.1.5.3 海外臨床試験 15
2.5.1.6 医薬品機構とのこれまでの相談内容 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1 市販予定製剤と治験薬との相違 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 薬物動態 21
2.5.3.1.1 分布 21
2.5.3.1.2 代謝 21
2.5.3.1.3 排泄 21
2.5.3.2 臨床薬理試験 21
2.5.3.2.1 日本人健康成人における薬物動態 21
2.5.3.2.2 外国人健康成人における薬物動態 23
2.5.3.2.3 日本人と外国人の薬物動態の比較 24
2.5.3.2.4 特別な集団における薬物動態 24
2.5.3.2.4.1 高齢者 24
2.5.3.2.4.2 肝機能障害患者 25
2.5.3.2.4.3 腎機能障害患者 25
2.5.3.3 薬力学的作用 26
2.5.3.3.1 麻酔・鎮静作用 26
2.5.3.3.2 レミマゾラムの QT/QTc への影響 29
2.5.3.3.3 レミマゾラムの乱用可能性 30
2.5.3.4 薬物相互作用 30
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.4.1 概括評価 31

2.5.4.2 国内臨床試験の概要 31
2.5.4.3 海外臨床試験の概要 36
2.5.4.4 部分集団における評価 38
2.5.4.4.1 内因性要因 39
2.5.4.4.2 外因性要因 39
2.5.4.5 患者集団の特性について 39
2.5.4.6 海外データの適応の妥当性 40
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 安全性の評価方法 41
2.5.5.2 対象となった患者集団の特性 41
2.5.5.3 全般的な曝露状況 42
2.5.5.4 安全性の結果 43
2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象 43
2.5.5.4.2 重篤な有害事象 45
2.5.5.4.3 その他の重要な有害事象 46
2.5.5.4.4 注射剤特有の有害事象 46
2.5.5.4.5 臨床検査値の評価 47
2.5.5.4.6 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目 47
2.5.5.5 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討 50
2.5.5.5.1 内因性要因 50
2.5.5.5.2 外因性要因 52
2.5.5.6 長時間投与時の安全性 52
2.5.5.7 過量投与、依存性、乱用を誘発する可能性、及び反跳現象 53
2.5.5.8 世界における市販後使用経験 53
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1 ベネフィット 54
2.5.6.2 リスク 57
2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価 57
2.5.7 参考文献 59

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 はじめに

レミマゾラムベシル酸塩（化学名：Methyl 3-{(4*S*)-8-bromo -1-methyl-6-pyridin-2-yl-4*H*-imidazo [1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-4-yl}propanoate monobenzenesulfonate）は、英国 GlaxoSmithKline 社により創製された超短時間作用型ベンゾジアゼピン系の静脈麻酔薬であり、$GABA_A$ 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用することで麻酔・鎮静作用を発現し、主に肝臓の組織エステラーゼによって速やかに代謝され不活化されることを意図して創製された化合物である。現在は独国 Paion AG（以下、PAION 社）が開発を進めており、日本においては、20[redacted] 年から 20[redacted]年まで小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品社）が PAION 社から開発販売権を取得して開発していたが、ビジネス上の理由により 20[redacted] 年[redacted] 月に小野薬品社は PAION 社に開発販売権を返還し、20[redacted] 年[redacted] 月に PAION 社からムンディファーマ株式会社（以下、ムンディファーマ社）が開発販売権を取得した。

以下、レミマゾラムの投与量は、特に記載のない限り、フリー体としての量及び濃度で表記した。

2.5.1.2 製剤の薬理学的分類

レミマゾラムはベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬に分類され、イミダゾベンゾジアゼピン骨格を有し、ジアゼピン環にエステル結合を含む側鎖を有している。側鎖のエステル結合が主に肝臓のカルボキシルエステラーゼ（CES）によって速やかに加水分解され、代謝物は活性を有していないことより、代謝物が活性を有するミダゾラムより麻酔・鎮静深度の調節性が優れていることが期待される。また、レミマゾラムはベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルによって拮抗され、本剤の半減期はミダゾラムよりも短く、拮抗薬であるフルマゼニルと同程度である。

2.5.1.3 目標とする適応症

2.5.1.3.1 効能・効果

本剤の予定する効能・効果は「全身麻酔の導入及び維持」である。

2.5.1.3.2 用法・用量

「全身麻酔の導入及び維持」としての本剤の用法・用量は以下のとおり記載する予定である。

(1) 導入

通常、成人には、レミマゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

(2) 維持

通常、成人には、レミマゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

2.5.1.4 科学的背景

2.5.1.4.1 現在の全身麻酔法

麻酔の目的は、手術により生じる身体的・精神的ストレスから患者を守り、手術が円滑に行えるようにすることである。

全身麻酔に必要な条件として、①意識の消失、②無痛、③筋弛緩、④有害反射の抑制を George Woodbrige は 1957 年に提唱した。今日まで、様々な研究が行われてきたが、1 剤でこの 4 条件を過不足なくカバーする麻酔薬は未だに開発されていない。吸入麻酔薬や静脈麻酔薬は、単独でも高濃度を投与すれば手術時の疼痛刺激に対する反応を抑制することはできるが、過剰な循環抑制が引き起こされたり、麻酔の導入・維持及び麻酔後の覚醒がうまくいかなくなったりするなどの不都合が生じる可能性が高い。更に、これら麻酔薬による筋弛緩作用は弱い。このため、現在の全身麻酔は、意識を消失させる麻酔・鎮静薬、痛みのコントロールを行う鎮痛薬、更に体動を抑える筋弛緩薬の 3 種類の薬剤を患者の特性に合わせてバランスよく投与し全身麻酔を組み立てるバランス麻酔が主流となっている[1)]。この全身麻酔の 3 要素を適切に組み合わせることにより、手術侵襲などによる有害反射を抑制し、手術が行えるようになる。

全身麻酔法は、吸入麻酔薬を用いる方法と静脈麻酔薬を用いる方法に大別される。吸入麻酔薬を用いる全身麻酔法であっても、全身麻酔の導入は主に静脈麻酔薬によって行われている[2)]。吸入麻酔薬は、ほとんど代謝されないため個人差が少なく、導入前に末梢血管を確保する必要がなく、投与濃度の調節が容易で、薬効の指標となる吸気・呼気中の薬物濃度をリアルタイムにモニターできる利点を有する[2)]。一方、静脈麻酔薬は吸入麻酔薬と異なり、短時間で麻酔導入が可能なため興奮期を最短にできる、術後の悪心・嘔吐の頻度が低い、手術室内の汚染や大気の汚染がなく比較的簡単な装置で使用できるという利点を有する。国内においては、1995 年に短時間作用型で静注剤のプロポフォールが上市されて以降、静脈麻酔薬の使用が急速に増加している[3)]。更に、2007 年には、短時間作用型鎮痛薬であるレミフェンタニル塩酸塩及び筋弛緩薬であるロクロニウム臭化物が、いずれも静注剤として上市され、全身麻酔に必要な条件の全てを静脈内投与可能な薬剤によって満たす全静脈麻酔（TIVA）が普及しつつある[3),4)]。

2.5.1.4.2 静脈麻酔薬の問題点

現在、本邦で全身麻酔の効能・効果を有している静脈麻酔薬には、プロポフォール、ミダゾラム、バルビツール酸（チオペンタール、チアミラールなど）、ケタミンなどがあるが、広く用いられているのはプロポフォールとミダゾラムである。IMS 医薬品市場統計によると、ATC 分類 N01A「麻酔薬、全身」のうち、「全身麻酔の導入」、「全身麻酔の維持」又は「全身麻酔」の効能・効果を有する静脈麻酔薬の総売上（2016 年）の 90%以上をプロポフォールとミダゾラムの 2 剤が占めている。

プロポフォールとミダゾラムの主な問題点を表 2.5-1 に示す。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.5-1　プロポフォールとミダゾラムの主な問題点

薬剤	主な問題点
プロポフォール	1. 拮抗薬が存在しない 2. 血圧低下[5),6),7)]　・心抑制[8)] 3. 注射時疼痛（血管痛）[9)] 4. プロポフォール注入症候群（PRIS）のリスク 5. 脂質負荷 6. 細菌増殖のリスク[10)] 7. 輸液回路（三方活栓などのポリカーボネート製品）のクラッキング[4)] 8. 卵アレルギー、大豆アレルギーの患者には注意が必要[11)]
ミダゾラム	1. 半減期が長い 2. 意識消失までの時間、覚醒までの時間が長い 3. 拮抗薬のフルマゼニルより半減期が長い（再鎮静のリスク） 4. 代謝物に活性があるため調節性が劣る 5. CYP3A4 で代謝されるため多くの薬物と相互作用を起こす 6. CSHT が延長するため持続投与に適さない

プロポフォールは、麻酔導入・覚醒の速さから、多くの麻酔導入に用いられるようになってきたが、特異的な拮抗薬は存在しない。また、血圧低下・心抑制などの循環動態変動を引き起こし、特に高齢者での血圧低下の発現頻度は高い[7)]。レミフェンタニルの登場により、麻酔薬はプロポフォール、鎮痛薬はレミフェンタニルという組み合わせで使用されることが多くなったが、レミフェンタニルも徐脈や血圧低下などの循環抑制作用を有し、併用すると相互作用によりそれぞれ血中濃度が高くなることが報告されており、さらなる循環抑制を生じる可能性がある[12)]。また、注射時疼痛（血管痛）も臨床上問題となっており、リドカインの混合投与や鎮痛薬の前投与などの工夫がなされているが、リドカインによるプロポフォールの配合変化の報告がある[13)]。高用量・長時間の持続投与では、静脈炎[14)]や致死性合併症であるプロポフォール注入症候群（PRIS）を引き起こす可能性がある。特に小児では PRIS 発症の危険性が高く、問題となっているが、成人患者でも発症することが報告され[15)]、また、成人における短期間かつ低用量の投与でも PRIS を発症する可能性があることが報告されている[16)]。薬物持続投与時の臨床効果消失の目安として重要な指標に CSHT（持続静注中止後の血中濃度が 50%に減少するのに必要な時間）があるが、プロポフォールは持続投与時間に依存する CSHT の延長が少ない[17)]ため、全身麻酔の導入及び維持において持続投与で使用することができる[18)]。

一方、ミダゾラムは、循環抑制作用が少なく、拮抗薬（フルマゼニル）が存在するなどの利点を有している。しかし、半減期が長く、代謝物に活性があるため調節性に劣る。また、CSHT が延長する[17)]ため全身麻酔の導入及び維持において持続投与には適さない。

以上のように、現在全身麻酔に主に使用されている静脈麻酔薬にはそれぞれいくつか問題点がある。特に、現在使用されている持続投与可能な静脈麻酔薬では循環動態が不安定な患者に対する安全性に課題がある。

2.5.1.4.3　　レミマゾラムの位置付け

本剤はミダゾラムと同様、循環抑制作用が少なく、拮抗薬（フルマゼニル）が存在し、本剤の半減期はミダゾラムよりも短く、拮抗薬であるフルマゼニルと同程度である。本剤の代謝にはチトクローム P450（CYP）3A4 は関与せず、CES によって速やかに代謝される。また、代謝物は活性を有していないことより、ミダゾラムより調節性が優れていることが期待される。レミマゾラ

ムそのものは脂溶性であるため、血液脳関門を速やかに通過し、迅速に効果を発現できる。一方、製剤は水溶性のベシル酸塩にすることで注射剤としての応用性が向上し、プロポフォールで脂肪乳剤に起因すると考えられる問題点は水溶性の注射剤である本剤では起こらないと考えられる。ミダゾラムは持続投与時間に依存して CSHT が延長するため全身麻酔の導入及び維持において持続投与に適さないが、本剤の CSHT は持続投与約 2 時間以降には 7～8 分の定常に達するシミュレーション結果が得られており [19]、持続投与が可能である。臨床試験の結果から、有効性はプロポフォールと同等の全身麻酔薬としての機能を示し、プロポフォール投与時に問題となる血圧低下及び注射部位疼痛がプロポフォールに比べて少なく、また、これまでに本剤が投与された被験者において、PRIS のような副作用の報告はなかった。

以上のことから、レミマゾラムは、高齢者や循環動態が不安定な患者も含め、全身麻酔を施行する幅広い患者に対して安全かつ有効で持続投与が可能な静脈麻酔薬として、医療現場に新たな選択肢を提供することができると考えられた。

2.5.1.5 臨床開発計画

2.5.1.5.1 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5-2 に示す。

本邦においては、20■ 年から 20■ 年まで小野薬品社が PAION 社から開発販売権を取得して開発していたため、国内で実施した 6 つの臨床試験（ONO-2745-01、ONO-2745-02、ONO-2745-03、ONO-2745-04、ONO-2745-05、ONO-2745-06 試験）及び海外にて肝機能障害患者を対象とした ONO-2745IVU007 試験は小野薬品社、その他の海外臨床試験は PAION 社により実施された。

レミマゾラムの「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果取得を目的とした本申請に際し、国内で実施した健康成人を対象とした 2 試験（ONO-2745-01 及び ONO-2745-02 試験）において日本人における本剤の薬物動態（PK）を評価し、全身麻酔を施行する手術患者を対象とした 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）において本剤の有効性及び安全性を評価した。また、これら 3 試験に加え、全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者を対象とした海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）及び第 III 相試験（CNS7056-011 試験）も利用して評価した。

外国人における本剤の PK は海外で実施した健康成人を対象とした 2 試験（CNS7056-001 及び CNS7056-002 試験）を用いて評価した。日本人と外国人における本剤の PK に大きな差は認められなかったことから、本剤の臨床薬理学的特性は、海外で実施した特別な集団（肝機能障害患者及び腎機能障害患者）を対象とした試験（ONO-2745IVU007 及び CNS7056-012 試験）、Thorough QTc 試験（CNS7056-005 試験）、QTc への影響を検討した試験（CNS7056-017 試験）、レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験（CNS7056-014 試験）も利用して評価した。

更に、本申請の効能・効果「全身麻酔の導入及び維持」とは異なる「集中治療における人工呼吸中の鎮静」を対象とした国内試験 1 試験（ONO-2745-04 試験）、「成人における処置時の鎮静及び維持」での安全性として海外 5 試験（CNS7056-003、CNS7056-004、CNS7056-006、CNS7056-008、及び CNS7056-015 試験）は、レミマゾラムの安全性のみを評価した。

これら臨床試験のうち、国内で実施した 5 試験（ONO-2745-01、ONO-2745-02、ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）及び海外で実施した 4 試験〔特別な集団（肝機能障害患者及び腎機能障害患者）を対象とした 2 試験（ONO-2745IVU007 及び CNS7056-012 試験）、Thorough QTc 試験（CNS7056-005 試験）及び QTc への影響を検討した試験（CNS7056-017

試験)〕は評価資料、その他の試験〔海外試験（10 試験）及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静」を対象とした国内第 II 相試験（ONO-2745-04 試験)〕は参考資料とした。

表 2.5-2　臨床データパッケージ

治験実施 計画書番号 開発フェーズ 実施国	試験デザイン	対象	試験の主目的	治験薬投与被験者数	評価/ 参考区別 添付資料 番号
ONO-2745-01 第 I 相 日本	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	日本人 健康成人男性（Part A） 及び健康高齢男性（Part B）	PK PD 安全性	Part A： Step A1～A6（レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 mg/kg）：各 5 名 プラセボ：6 名 Part B： Step B1（レミマゾラム 0.1 mg/kg）：5 名 プラセボ 1 名	評価資料 5.3.3.1-1
ONO-2745-02 第 I 相 日本	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	日本人 健康成人男性	PK PD 安全性	レミマゾラム群：8 名 プラセボ群：2 名	評価資料 5.3.3.1-2
CNS7056-001 第 I 相 米国	無作為化、二重盲検、実薬（ミダゾラム）及びプラセボ対照、用量漸増	外国人 健康成人	PK PD 安全性	レミマゾラム群： コホート 1～9（0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3 mg/kg）：各 6 名 プラセボ群：9 名 ミダゾラム群：18 名	参考資料 5.3.3.1-3
CNS7056-002 第 I 相 米国	Part A： 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー Part B： 非盲検、用量漸増	外国人 大腸内視鏡検査施行の健康成人（ASA 分類 I）	PK PD 安全性	Part A： フルマゼニル/プラセボ群：3 名 プラセボ/フルマゼニル群：3 名 Part B： レミマゾラム 0.04 mg/kg 群：15 名 レミマゾラム 0.075 mg/kg 群：15 名 レミマゾラム 0.1 mg/kg 群：15 名	参考資料 5.3.3.1-4
ONO-2745 IVU007 第 I 相 米国	非盲検	外国人 肝機能障害患者及び健康成人	PK PD 安全性	肝機能障害患者：11 名 （中等度：8 名、高度：3 名） 健康成人：9 名	評価資料 5.3.3.3-1
CNS7056-012 第 I 相 ハンガリー	非盲検	外国人 末期腎不全患者及び腎機能正常者	PK 安全性	末期腎不全患者：11 名 腎機能正常者：12 名	評価資料 5.3.3.3-2
CNS7056-005 第 I 相 米国	無作為化、二重盲検、クロスオーバー、プラセボ及び陽性（モキシフロキサシン）対照、比較	外国人 健康成人	QTc PK PD 安全性	57 名	評価資料 5.3.4.1-1
CNS7056-014 第 I 相 米国	無作為化、二重盲検、クロスオーバー、実薬（ミダゾラム）及びプラセボ対照、比較	外国人 非治療的（嗜好性）中枢神経抑制薬の使用経験を有する健康成人	乱用可能性 PK 安全性	適格性（薬物弁別・忍容性）評価期：83 名、うち投与期：40 名	参考資料 5.3.4.1-2

表 2.5-2　臨床データパッケージ（続き）

治験実施 計画書番号 開発フェーズ 実施国	試験デザイン	対象	試験の主目的	治験薬投与被験者数	評価/ 参考区別 添付資料 番号
CNS7056-017 第 I 相 ドイツ	無作為化、非盲検、2 群、クロスオーバー	外国人 健康成人男性	QTc PK/PD モデリング PK PD 安全性	20 名 （レミマゾラム-対照群：9 名、対照-レミマゾラム群：11 名）	評価資料 5.3.4.1-3
ONO-2745-05 後期第 II 相/第 III 相 日本	多施設共同、無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール）対照、並行群間比較	日本人 手術患者 （ASA 分類 I 又は II）	有効性 安全性	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：150 名 レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：150 名 プロポフォール群：75 名	評価資料 5.3.5.1-1
CNS7056-010 第 II 相 ドイツ	無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール・セボフルラン）対照、並行群間比較	外国人 心臓手術患者	PK 有効性 安全性	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：34 名 レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：28 名 プロポフォール・セボフルラン群：28 名	参考資料 5.3.5.1-2
CNS7056-011 第 III 相 フランス、ドイツ	多施設共同、無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール）対照、並行群間比較	外国人 心臓手術患者	有効性 安全性	レミマゾラム群：23 名 プロポフォール群：5 名	参考資料 5.3.5.1-3
ONO-2745-03 前期第 II 相 日本	非盲検、非対照、用量検討	日本人 手術患者 （ASA 分類 I 又は II）（Part A 及び B：非高齢者、Part C 及び D：高齢者）	有効性 安全性	Part A：25 名 Step A1～A4（レミマゾラム：導入速度 6、12、21、30 mg/kg/h）：各 5 名、Step A2（レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h）のみ 5 名追加 Part B：レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h：30 名 Part C：20 名 Step C1～C3（レミマゾラム：導入速度 4、8、12 mg/kg/h）：各 5 名、Step C1（レミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h）のみ 5 名追加 Part D：レミマゾラム導入速度 4 mg/kg/h：10 名	評価資料 5.3.5.2-1
ONO-2745-06 一般臨床試験 日本	多施設共同、無作為化、並行群間比較	日本人 手術患者 （ASA 分類 III 以上）	有効性 安全性	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：31 名 レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群：31 名	評価資料 5.3.5.2-2

表 2.5-2　臨床データパッケージ（続き）

治験実施 計画書番号 開発フェーズ 実施国	試験デザイン	対象	試験の主目的	治験薬投与被験者数	評価/ 参考区別 添付資料 番号
ONO-2745-04 第 II 相 日本	多施設共同、単盲検、無作為化、並行群間比較	日本人 集中治療において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の患者（ASA 分類 I、II、又は III）	PK 有効性 安全性	レミマゾラム 0.1 mg/kg/h 群：16 名 レミマゾラム 0.25 mg/kg/h 群：17 名 レミマゾラム 0.5 mg/kg/h 群：16 名	参考資料 5.3.5.4-1
CNS7056-003 第 IIa 相 米国	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬（ミダゾラム）対照、並行群間比較、用量設定	外国人 上部消化管内視鏡診断施行の患者	有効性 安全性	レミマゾラム 0.10 mg/kg 群：25 名 レミマゾラム 0.15 mg/kg 群：25 名 レミマゾラム 0.20 mg/kg 群：25 名 ミダゾラム 0.075 mg/kg 群：25 名	参考資料 5.3.5.4-2
CNS7056-004 第 IIb 相 米国	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬（ミダゾラム）対照、用量反応、並行群間比較	外国人 大腸内視鏡検査施行患者（ASA 分類 I、II、又は III）	有効性 安全性	レミマゾラム 8.0/3.0 mg 群：40 名 レミマゾラム 7.0/2.0 mg 群：40 名 レミマゾラム 5.0/3.0 mg 群：41 名 ミダゾラム群：41 名	参考資料 5.3.5.4-3
CNS7056-006 第 III 相 米国	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（ミダゾラム）対照、並行群間比較	外国人 大腸内視鏡検査/治療施行患者（ASA 分類 I～III）	PK 有効性 安全性	レミマゾラム群：296 名 プラセボ群：60 名 ミダゾラム群：102 名	参考資料 5.3.5.4-4
CNS7056-008 第 III 相 米国	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（ミダゾラム）対照、並行群間比較	外国人 気管支鏡検査/治療施行患者（ASA 分類 I～III）	PK 有効性 安全性	レミマゾラム群：303 名 プラセボ群：59 名 ミダゾラム群：69 名	参考資料 5.3.5.4-5
CNS7056-015 第 III 相 米国	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬（ミダゾラム）対照、並行群間比較	外国人 大腸内視鏡検査/治療施行患者（ASA 分類 III 又は IV）	有効性 安全性	レミマゾラム群：31 名 プラセボ群：16 名 ミダゾラム群：30 名	参考資料 5.3.5.4-6

2.5.1.5.2 国内臨床試験

国内第 I 相試験（ONO-2745-01 試験）は、日本人健康成人男性（20 歳以上、45 歳以下）を対象とし、レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg、並びに日本人健康高齢男性（65 歳以上、74 歳以下）を対象とし、レミマゾラム 0.1 mg/kg をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内投与したときの PK、薬力学的作用（PD）、安全性、及び忍容性の検討を目的として実施した。ONO-2745-01 試験における初回投与量は、米国第 I 相試験（CNS7056-001 試験）において外国人における安全性が確認された最大用量である 0.3 mg/kg（1 分間静脈内投与）の 6 分の 1 に相当する、意識消失が認められず、バイタルサインや呼吸器系への影響もほとんどみられなかった 0.05 mg/kg（1 分間静脈内投与）を設定した。一方、上限用量について、海外では PAION 社が「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」の承認取得を目的に開発を進めていたが、国内では「全身麻酔の導入及び維持」の承認取得を目的に開発を進める計画であることを踏まえ、0.5 mg/kg（1 分間静脈内投与）を設定した。本治験の結果より、日本人健康成人男性ではレミマゾラム 0.5 mg/kg（1 分間静脈内投与）まで、健康高齢男性ではレミマゾラム 0.1 mg/kg（1 分間静脈内投与）の、PK、PD、安全性、及び忍容性が確認された。

国内第 I 相試験（ONO-2745-02 試験）は、「全身麻酔の導入及び維持」におけるレミマゾラムの用法に鑑み、日本人健康成人男性を対象とし、プラセボを対照として、レミマゾラムを 1 mg/kg/h の投与速度で意識消失後 10 分まで静脈内持続投与したときの PK、PD、安全性、及び忍容性の検討を目的として実施した。本治験の結果より、健康成人男性においてレミマゾラム投与速度 1 mg/kg/h の単回静脈内持続投与で全 8 名が意識消失を示し、重篤な有害事象及び有害事象のため治験を中止した被験者は認められず、レミマゾラム投与速度 1 mg/kg/h の単回静脈内持続投与の PK、PD、安全性、及び忍容性が確認された。

国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）は、麻薬性鎮痛薬併用下で日本人 ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者を対象とし、麻酔導入としてレミマゾラムを非高齢者（20 歳以上、65 歳未満）には 6、12、21、及び 30 mg/kg/h、高齢者（65 歳以上）には 4、8、及び 12 mg/kg/h のいずれかの速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後は気管挿管完了後まで 1 mg/kg/h の投与速度で投与を継続（患者の状態に応じて投与速度を調節）し、気管挿管後はセボフルラン又はレミマゾラム（最大 2.5 mg/kg/h）にて麻酔維持したときの有効性、安全性、及び PK を検討した。本治験の結果より、主要解析対象集団である治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）において、麻酔導入時にレミマゾラムが投与された全ての被験者で意識消失が認められ、気管挿管を完了した。また、麻酔維持時にレミマゾラムが投与された全ての被験者で鎮静作用に対する救済処置を必要とせず手術を完了でき、手術中の覚醒徴候はなく、麻酔中の記憶はないことが確認された。85 名中、重篤な有害事象が 1 名に 2 件（出血、播種性血管内凝固症候群）認められた。また、1 名が有害事象（血圧上昇）のためにレミマゾラムの投与を中止したが、いずれもレミマゾラムとの関連性は否定された。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）は、日本人の ASA 分類 I 又は II の全身麻酔を施行する手術患者を対象とし、レミマゾラム 6 及び 12 mg/kg/h の導入速度で静脈内持続投与又は比較対照としてプロポフォール 2.0～2.5 mg/kg の静脈内投与いずれかで意識消失が認められるまで投与し、意識消失後は麻酔維持としてレミマゾラム 1 mg/kg/h（上限 2 mg/kg/h）又はプロポフォール 4～10 mg/kg/h での投与速度で静脈内持続投与を開始し、患者の状態に応じて投与速度を調節したときの有効性、安全性を検討した。本治験の結果より、全身麻酔を施行する手術患者において、レミマゾラム 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度での静脈内持続投与で安全かつ有効

に麻酔導入でき、0.10～0.43 mg/kg の投与量で意識消失を認め、1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、最大 2 mg/kg/h まで適宜用量調節することで、0.40～2.00 mg/kg/h の投与速度範囲で麻酔維持が可能であることが示された。また、レミマゾラムの麻酔導入速度については、6 mg/kg/h 群と比べて 12 mg/kg/h 群の方が意識消失までの時間が有意に短いことが示され（t 検定、p<0.0001）、12 mg/kg/h の方がより適切であると考えられた。

国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）は、日本人の ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者を対象とし、レミマゾラム 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与し、意識消失後は麻酔維持としてレミマゾラム 1 mg/kg/h（上限 2 mg/kg/h）での投与速度で静脈内持続投与を開始し、患者の状態に応じて投与速度を調節したときの有効性及び安全性を検討した。本治験の結果より、ASA 分類 III 以上の全身麻酔を施行する手術患者において、レミマゾラム 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度での静脈内持続投与で安全かつ有効に麻酔導入でき、2 mg/kg/h までの投与速度範囲で適宜用量を調節することで、安全かつ有効に麻酔維持できることが示された。

2.5.1.5.3 海外臨床試験

海外では、PAION 社が[redacted]「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」の効能・効果で開発中であり、欧州において [redacted]を目的とした[redacted]を現在、実施中である。

本邦での開発に先立ち、20[redacted]年[redacted]月に米国第 I 相試験（CNS7056-001 試験）を開始した。米国第 I 相試験（CNS7056-001 試験）は、外国人健康成人を対象とし、プラセボ及びミダゾラムを対照に、レミマゾラム 9 用量（0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25、及び 0.3 mg/kg）をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内投与したときの PK、PD、安全性、及び忍容性の検討を目的として実施した。本治験の結果より、レミマゾラム 0.3 mg/kg（1 分間単回静脈内投与）までの安全性及び忍容性が確認された。

米国第 I 相反復静脈内急速投与試験（CNS7056-002 試験）は、Part A と Part B に分けて実施した。Part A では外国人健康成人を対象とし、レミマゾラム 0.25 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与し、適切な鎮静が得られた 3 分後に 0.5 mg のフルマゼニル（必要に応じて追加投与可）又はプラセボを投与し、レミマゾラムの鎮静作用に対するフルマゼニルの拮抗作用を検討した。レミマゾラム投与による鎮静作用は、フルマゼニル 0.5 mg の投与により拮抗され、再鎮静は認められなかった。Part B では大腸内視鏡検査を実施予定の外国人健康成人（ASA 分類 I）を対象とし、フェンタニル 50 μg 投与による鎮痛下で、レミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内投与し、鎮静の程度に応じて最大 6 回までレミマゾラム 0.04 mg/kg を 15 秒かけて反復静脈内投与したときの PK、PD、及び安全性を検討した。本治験の結果より、レミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg 単回静脈内投与、最大 6 回までのレミマゾラム 0.04 mg/kg 反復静脈内投与は、大腸内視鏡検査における適切な鎮静作用及び良好な忍容性が確認された。

全身麻酔の導入及び維持の有効性及び安全性を検討するため、全身麻酔を施行する心臓手術を実施予定の外国人患者を対象とした欧州第 II 相試験（CNS7056-010 試験）及び欧州第 III 相試験（CNS7056-011 試験）を実施した。

CNS7056-010 試験では、レミマゾラム 6 及び 12 mg/kg/h の導入速度で静脈内持続投与又は比較対照としてプロポフォール 2.0～2.5 mg/kg（1 分間）で静脈内投与を開始し、麻酔維持として

レミマゾラム 1～3 mg/kg/h（レミマゾラム群）又はプロポフォール 3～12 mg/kg/h 及びセボフルラン（プロポフォール・セボフルラン群）を、CNS7056-011 試験では、レミマゾラム 6 mg/kg/h の導入速度で静脈内持続投与又は比較対照としてプロポフォール 1.0～2.5 mg/kg（1 分間）で静脈内投与を開始し、麻酔維持としてレミマゾラム 1～3 mg/kg/h（レミマゾラム群）又はプロポフォール 3～9 mg/kg/h（プロポフォール群）を、最長で手術後 24 時間まで静脈内持続投与したときの有効性、安全性、及び PK を検討した。

CNS7056-011 試験は、規制当局から要請された対照薬をプロポフォールのみで心臓手術を行うことが治験担当医師に受け入れられなかったこと、並びに規制上及び治験手続上の手順の煩雑さによる各治験実施施設への負担が大きかったことから早期中止（計画例数：530 名、登録例数：28 名）したため、得られたデータからは、有効性の結論を導くことは困難であり、安全性についても限られた結論のみであった。CNS7056-010 試験の結果からは、レミマゾラムによる全身麻酔は心臓手術患者において、プロポフォール及びセボフルラン併用による全身麻酔及び鎮静と同様の有効性を示し、安定した循環動態を示した。

「成人における処置時の鎮静及び維持」におけるレミマゾラムの有効性及び安全性は、上部消化管内視鏡診断を実施予定の外国人患者（ASA 分類 I 又は II）を対象とした米国前期第 II 相試験（CNS7056-003 試験）、大腸内視鏡検査を実施予定の外国人患者（ASA 分類 I～III）を対象とした米国後期第 II 相試験（CNS7056-004 試験）に加え、主要試験である大腸内視鏡検査/治療を実施予定の外国人患者（ASA 分類 I～III）を対象とした米国第 III 相試験（CNS7056-006 試験）、気管支鏡検査/治療を実施予定の外国人患者（ASA 分類 I～III）を対象とした米国第 III 相試験（CNS7056-008 試験）、大腸内視鏡検査/治療を実施予定の外国人患者（ASA 分類 III 又は IV）を対象とした米国第 III 相試験（CNS7056-015 試験）において検討した。

上部消化管内視鏡診断を実施予定の外国人患者を対象とした米国前期第 II 相試験（CNS7056-003 試験）では、レミマゾラム 3 用量（0.1、0.15、及び 0.2 mg/kg）をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内投与したときの安全性及び有効性をミダゾラム 0.075 mg/kg と比較して評価した。本治験の結果より、上部消化管内視鏡検査の成功率は、レミマゾラムの用量に応じて上昇し、対照としたミダゾラムの成功率と同程度以上であることが確認された。また、レミマゾラムはミダゾラムに比べて速やかで深い鎮静作用を示し、覚醒までの時間は短く、被験者のばらつきも小さかった。重篤な有害事象及び有害事象のために治験を中止した被験者は認められず、レミマゾラムの安全性及び有効性が確認された。

大腸内視鏡検査を実施予定の外国人患者を対象とした米国後期第 II 相試験（CNS7056-004 試験）では、フェンタニル 100 μg 投与による鎮痛下で、レミマゾラム 5.0、7.0、及び 8.0 mg 又は比較対照としてミダゾラム 2.5 mg をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内投与し、鎮静の程度に応じてレミマゾラム 2.0 mg（レミマゾラム 7.0 mg 投与群）又は 3.0 mg（レミマゾラム 5.0 及び 8.0 mg 投与群）又はミダゾラム 1.0 mg をそれぞれ 15 秒かけて最大 6 回まで反復静脈内投与したときの安全性、有効性、及び PK を検討した。本治験の結果より、レミマゾラムの大腸内視鏡検査の成功率は対照としたミダゾラムと比較して高かった。また、レミマゾラムではミダゾラムと比較して速やかかつ深い鎮静が得られた。重篤な有害事象及び有害事象のため治験を中止した被験者は認められず、レミマゾラムの安全性及び有効性が確認された。

大腸内視鏡検査/治療を実施予定の外国人患者を対象とした米国第 III 相試験（CNS7056-006 試験）、気管支鏡検査/治療を実施予定の外国人患者を対象とした米国第 III 相試験（CNS7056-008 試験）、大腸内視鏡検査/治療を実施予定の ASA 分類 III 又は IV の外国人患者を対象とした米国

第 III 相試験（CNS7056-015 試験）では、フェンタニル初回投与量最大 75 μg 投与による鎮痛下で、レミマゾラム最大 5.0 mg、比較対照としてプラセボ又はミダゾラム最大 1.75 mg を初回投与としてそれぞれ単回静脈内投与し、鎮静の程度に応じてレミマゾラム最大 2.5 mg（レミマゾラム投与群）又はプラセボ（プラセボ投与群）を 15 分間で最大 5 回まで、又はミダゾラム最大 1.0 mg（ミダゾラム投与群）を 12 分間で最大 3 回までそれぞれ 2 分以上間隔をあけて反復静脈内投与したときの安全性、有効性、及び PK を検討した。本治験の結果より、レミマゾラムはミダゾラムに比べて速やかな鎮静作用及び速やかな鎮静からの回復を示し、安全性においては良好な忍容性が確認され、「成人における処置時の鎮静及び維持」におけるレミマゾラムの有用性が確認された。

2.5.1.6 医薬品機構とのこれまでの相談内容

これまでに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「医薬品機構」）と小野薬品社が医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）、PAION 社が医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）、ムンディファーマ社が医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面により実施、受付番号：[redacted]）を実施した。

主な相談内容は以下のとおりである。

なお、医薬品機構との相談議事録は第 1 部に添付した。

(1) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）

「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で製造販売承認を取得するための[redacted]及び[redacted]の適切性について相談した。

1) [redacted]について

＜医薬品機構の意見＞

[redacted]に特に異論はない。

[redacted]相談時点では[redacted]明らかになっておらず、更なる検討が必要であると考える。[redacted]さらなる検討が必要であると考える。[redacted]を否定するものではないが、[redacted]明確にした上で、[redacted]適切である。また[redacted]についても、[redacted]することが適切と考える。

2) [redacted]について

＜医薬品機構の意見＞

① [redacted]必要があると考える。

② [redacted]に異論はない。

③ [redacted]

[redacted]と考えるので、[redacted]再度検討すること。

3) [redacted]について

＜医薬品機構の意見＞

① [redacted]に特に異論はないが、[redacted]適切と考える。

4) 相談を踏まえた対応

以上の医薬品機構の助言を踏まえ、[redacted]こととした。また、[redacted]とした。

[redacted]こととした。

(2) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）

「成人患者における全身麻酔の導入及び維持、それに続く集中治療における鎮静（24 時間未満）」の効能・効果で製造販売承認を取得するための[redacted]及び[redacted]の適切性について相談した。

1) [redacted]の適切性（[redacted]）について

＜医薬品機構の意見＞

① [redacted]と考える。また、[redacted]不十分であると考える。このため、[redacted]充足していないと考える。

② [redacted]可能と考える。ただし、[redacted]更に検討することが必要と考える。

2) 相談を踏まえた対応

以上の医薬品機構の助言を踏まえ[redacted]こととした。

(3) 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）

「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で製造販売承認を取得するための[redacted]について相談した。

1) [redacted]について

＜医薬品機構の意見＞

① [redacted]可能と考える。ただし、[redacted]とすること。

② [redacted]必要があると考える。

i. [redacted]

ii. [redacted]

2) 相談を踏まえた対応

以上の医薬品機構の助言を踏まえ、[redacted]こととした。また、[redacted]こととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、1 バイアル中にレミマゾラム（フリー体）として 50 mg を含有する静脈注射用凍結乾燥注射剤である。

本申請における市販予定製剤の組成を表 2.5-3 に示す。

臨床試験では、複数のレミマゾラム製剤を使用した。使用した製剤組成における大きな違いは、国内臨床試験では添加剤としてマルトース、海外臨床試験では乳糖水和物を使用したことであった。

ただし、レミマゾラムは静脈注射用製剤であり、水溶液として使用するため、この添加剤の違いは、有効成分であるレミマゾラムの PK に影響を及ぼさないと考えられるため、本申請におけるレミマゾラムは乳糖水和物を添加剤とした製剤とすることに異論はないとの医薬品機構からの助言を得ている〔医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施、受付番号：[redacted]）〕。

各臨床試験における、血漿中及び尿中レミマゾラム及びその不活性代謝物である CNS7054（ONO-IN-252）濃度は、適切にバリデートされた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（HPLC-MS/MS）法を用いて測定した（2.7.1.1.1 製剤開発の経緯、2.7.1.1.2 関連する分析法の概要　参照）。

表 2.5-3　市販予定製剤の組成

組成	1 バイアル中の含量（mg）	用途
有効成分		
レミマゾラムベシル酸塩	69.37 注)	有効成分
添加剤		
乳糖水和物	134.53	賦形剤/安定化剤
デキストラン 40	201.80	賦形剤/崩壊剤/安定化剤
HCl/NaOH	適量	pH 調節剤

注：レミマゾラム（フリー体）として 51.0 mg（2.0%分の過量充填を含む）

2.5.2.1　市販予定製剤と治験薬との相違

本申請において、臨床データパッケージとした臨床試験で使用したレミマゾラム製剤の組成と臨床試験の対比表を表 2.5-4 に示す。

本剤の臨床試験用製剤は、[redacted]乳糖水和物のみを配合した製剤（製剤コード：CEN/1015、PD/1017、PD/1019）、[redacted]乳糖水和物及びデキストラン 40 を配合した製剤（製剤コード：PD/1020、PD/1021、PD/1023）、[redacted] を配合した製剤（製剤コード：ONO-1）、及び[redacted]及びデキストラン 40 を配合した製剤（製剤コード：ONO-2）に大きく分類される。

このうち、本剤の市販予定製剤は、PAION 社で実施した第 I 相試験（CN7056-017 試験、製剤コード：PD/1023）及び第 III 相試験（CN7056-011 試験、製剤コード：PD/1020）で使用したレミマゾラム 50 mg 含有製剤（添加剤として乳糖水和物及びデキストラン 40 配合）を、本申請における最終製剤とした（2.7.1.1.1　製剤開発の経緯　参照）。

表 2.5-4　治験薬の組成と臨床試験の対比表

製剤コード	レミマゾラムベシル酸塩（フリー体）	乳糖水和物	[redacted]	デキストラン 40	[redacted]	HCL/NaOH による調節後 pH	試験番号
CEN/1015	[redacted] mg ([redacted] mg)	[redacted] mg	-	-	-	pH[redacted]	CNS7056-001 CNS7056-002 CNS7056-003
PD/1017	[redacted] mg ([redacted] mg)	[redacted] mg	-	-	-	pH[redacted]	CNS7056-004
PD/1019	[redacted] mg ([redacted] mg)	[redacted] mg	-	-	-	pH[redacted]	CNS7056-010
PD/1020（最終製剤）	[redacted] mg ([redacted] mg)	[redacted] mg	-	[redacted] mg	-	pH[redacted]	CNS7056-011
PD/1023（最終製剤）	[redacted] mg ([redacted] mg)	[redacted] mg	-	[redacted] mg	-	pH[redacted]	CNS7056-017
PD/1021	[redacted] mg ([redacted] mg)	[redacted] mg	-	[redacted] mg	-	pH[redacted]	CNS7056-005 CNS7056-006 CNS7056-008 CNS7056-012 CNS7056-014 CNS7056-015
ONO-1	[redacted] mg ([redacted] mg)	-	[redacted] mg	-	[redacted] mg	pH[redacted]	ONO-2745-01 ONO-2745-02 ONO-2745-03
ONO-2	[redacted] mg ([redacted] mg)	-	[redacted] mg	[redacted] mg	-	pH[redacted]	ONO-2745-04 ONO-2745-05 ONO-2745-06 ONO-2745IV007

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 分布

In vitro 限外ろ過法を用いた ^{14}C-レミマゾラム（(1～10 μg/mL）のヒト血清タンパク結合率（平均値）は 91.6～92.1%であった。主にアルブミンに結合することが示唆され、この結合は可逆的であることが確認された（[redacted]、[redacted] 試験）（2.7.2.2.1.1 *In vitro* 分布　参照）。

2.5.3.1.2 代謝

レミマゾラムは CES により速やかに主代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）に加水分解された（[redacted] 試験）。主に CES1 が関与していることが示唆された（[redacted] 試験）。*In vitro* 代謝試験及びラット及びサルの代謝試験（[redacted]、[redacted] 試験）などの非臨床試験において、レミマゾラムの主代謝物は CNS7054（ONO-IN-252）であり、不活性であることが示された（2.7.2.2.1.2 *In vitro* 代謝、2.7.2.3.1.4 代謝　参照）。

2.5.3.1.3 排泄

日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.2 及び 0.3 mg/kg を単回静脈内急速投与したとき、レミマゾラムの尿中排泄率〔(fe)〔0～12 時間（fe_{12h}）、0～24 時間（fe_{24h}）、及び 0～48 時間（fe_{48h}）〕は、いずれも定量下限未満（50 ng/mL）であったが、代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）の尿中排泄率（平均値）は、Fe_{12h} が 81.9～86.5%、Fe_{24h} が 83.2～86.5%、及び Fe_{48h} が 83.2～86.5%であり、静脈内投与されたレミマゾラムは代謝物として 80%以上が尿中に排泄されることが示された（ONO-2745-01 試験）。（2.7.2.2.2.1　日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験　参照）

2.5.3.2 臨床薬理試験

2.5.3.2.1 日本人健康成人における薬物動態

(1)　単回静脈内急速投与試験（ONO-2745-01 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性 36 名（Part A）及び 65 歳以上の健康高齢男性 12 名（Part B）を対象とした（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験）。

Part A（Step A1～A6）は、各 Step の投与量を 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg とし、各 Step とも健康成人男性被験者 6 名中 5 名にレミマゾラム、1 名にプラセボを 1 分間かけて単回静脈内急速投与、Part B は、投与量を 0.1 mg/kg とし、健康高齢男性被験者 6 名中 5 名にレミマゾラム、1 名にプラセボを 1 分間かけて単回静脈内急速投与した。

Part A 及び Part B における PK パラメータを表 2.5-5 及び表 2.5-6 に示す。

その結果、日本人の健康成人男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したとき、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は投与量に比例して増加した。レミマゾラムを静脈内投与したとき、投与量の 80%以上が代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）として尿中排泄され、未変化体は認められなかった。レミマゾラム 0.1 mg/kg 投与量での健康成人男性と健康高齢男性の PK に違いはなかった（2.7.2.2.2.1　日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験　参照）。

<レミマゾラムベシル酸塩>

表 2.5-5　日本人健康成人男性及び健康高齢男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg で単回静脈内急速投与したときのレミマゾラムの薬物動態パラメータ＜ノンコンパートメント解析＞（ONO-2745-01 試験）

解析対象集団：PK 解析対象集団

Part	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)	AUC_{4h} (ng· h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (L/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
A	0.05	654 (138)	1.0 (1.0 - 2.0)	48.3 (2.8)	49.6 (2.7)	39 (8)	0.0168 (0.0009)	0.507 (0.123)
	0.1	1620 (210)	1.0 (1.0 - 1.0)	117 (8)	120 (9)	52 (13)	0.0140 (0.0011)	0.480 (0.090)
	0.2	3260 (550)	1.0 (1.0 - 1.0)	196 (32)	199 (34)	52 (9)	0.0171 (0.0025)	0.516 (0.058)
	0.3	4190 (520)	1.0 (1.0 - 1.0)	252 (23)	255 (23)	48 (8)	0.0198 (0.0017)	0.580 (0.094)
	0.4	6000 (1700)	1.0 (1.0 - 1.0)	361 (45)	365 (47)	45 (7)	0.0185 (0.0023)	0.533 (0.085)
	0.5	6960 (1210)	1.0 (1.0 - 1.0)	445 (53)	452 (55)	53 (9)	0.0187 (0.0025)	0.573 (0.080)
B	0.1	1590 (580)	1.0 (1.0 - 1.0)	103 (19)	104 (19)	47 (12)	0.0164 (0.0030)	0.473 (0.093)

平均値（標準偏差）、ただし、t_{max} は中央値（最小値 - 最大値）

N=5

Part A：健康成人男性、Part B：健康高齢男性

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.1-1〕

表 2.5-6　日本人健康成人男性及び健康高齢男性にレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときのレミマゾラムの薬物動態パラメータ＜コンパートメント解析＞（ONO-2745-01 試験）

解析対象集団：PK 解析対象集団

Part	投与量 (mg/kg)	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (min)	$t_{1/2\gamma}$ (min)	V_1 (L/kg)
A	0.05	0.87 (0.58)*	10 (9)*	38 (8)*	0.0606 (0.0318)*
	0.1	0.60 (0.18)	9.4 (3.7)	49 (10)	0.0366 (0.0062)
	0.2	0.60 (0.13)	11 (2)	52 (8)	0.0383 (0.0086)
	0.3	0.52 (0.08)	9.2 (3.3)	48 (6)	0.0423 (0.0059)
	0.4	0.53 (0.05)	11 (1)	48 (3)	0.0422 (0.0100)
	0.5	0.57 (0.10)	9.6 (2.1)	49 (7)	0.0466 (0.0066)
B	0.1	0.67 (0.17)	7.4 (2.8)	45 (10)	0.0469 (0.0237)

平均値（標準偏差）

N=5、*N=4（1 名は 3 コンパートメントモデルに当てはまらなかったため除外した。）

Part A：健康成人男性、Part B：健康高齢男性

〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.1-2〕

(2)　単回静脈内持続投与試験（ONO-2745-02 試験、評価資料、資料番号：5.3.3.1-2）

日本人健康成人男性 10 名（レミマゾラム 8 名、プラセボ 2 名）を対象とし、単回静脈内持続投与（投与速度：1 mg/kg/h）した。投与時間は最大 1 時間とし、投与開始 50 分後までの MOAA/S スコアの評価において意識消失（MOAA/S スコアが 0 又は 1）が認められた場合、意識消失から 10 分間で投与終了とした（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験）。

日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラムの PK パラメータを表 2.5-7 に示す。

動脈血におけるレミマゾラム投与終了直前の血漿中レミマゾラム濃度（C_{eoi}）は 672 ng/mL、$t_{1/2}$ は 57 min、V_{ss} は 30.9 L、CL は 1.11 L/min であり、静脈血における C_{eoi} は 619 ng/mL、$t_{1/2}$ は

59 min、V_{ss} は 43.1 L、及び CL は 1.11 L/min であった。AUC_{last}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$t_{1/2}$、及び CL は動脈血と静脈血で同程度であったが、静脈血に比べ動脈血の C_{eoi} が高値、V_{ss} が低値を示した。

なお、血漿中レミマゾラム濃度と MOAA/S スコア及び BIS 値には関連性が認められ、血漿中レミマゾラム濃度が上昇すると、MOAA/S スコア及び BIS 値は低値を示した（2.7.2.2.2.1 日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験　参照）。

表 2.5-7　日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で静脈内持続投与したときの血漿中レミマゾラムの薬物動態パラメータ＜ノンコンパートメント解析＞
（ONO-2745-02 試験）

解析対象集団：PK 解析対象集団

	C_{eoi} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (min)	CL (L/min)	V_{ss} (L)
動脈血漿	672 (71)	422 (157)	428 (161)	57 (5)	1.11 (0.26)	30.9 (4.1)
静脈血漿	619 (89)	420 (163)	431 (170)	59 (13)	1.11 (0.26)	43.1 (7.7)

平均値（標準偏差）、N=8
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-02 試験（5.3.3.1-2)］表 11.4.1.1-3〕

2.5.3.2.2　外国人健康成人における薬物動態

(1)　単回静脈内急速投与試験（CNS7056-001 試験、参考資料、資料番号：5.3.3.1-3）

外国人健康成人 81 名を対象とし、レミマゾラム 0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25、及び 0.3 mg/kg 又はミダゾラム（比較対照）0.075 mg/kg を、それぞれ 1 分間かけて単回静脈内急速投与した（無作為化、二重盲検、実薬対照、単回投与、用量漸増試験)。

レミマゾラムの C_{max} 及び AUC は、検討した投与量の範囲で用量依存性がみられた。レミマゾラムの CL は 0.90 L/h/kg で、ミダゾラムで観察された CL 0.34 L/h/kg の 2.5 倍であり、$t_{1/2}$ は 0.70 h で、ミダゾラムの $t_{1/2}$（1.6 h）の約半分であった。レミマゾラムの V_d は 0.90 L/kg で、ミダゾラムの V_d 0.78 L/kg と同程度であった。高いクリアランス、短い終末消失相の $t_{1/2}$、及び高い分布容積がみられたことから、レミマゾラムは組織中に広範囲に分布した後、速やかに消失することが示された（2.7.2.2.2.2 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験　参照)。

(2)　反復静脈内急速投与試験（CNS7056-002 試験、参考資料、資料番号：5.3.3.1-4）

大腸内視鏡検査を受ける外国人健康成人 51 名（Part A：6 名、Part B：45 名）を対象とした。

Part A では被験者各 3 名に、Day1 ではフルマゼニル又はプラセボのいずれか、Day 2 ではもう一方の薬剤を投与すると共に、各投与日に全ての被験者にレミマゾラム 0.25 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内急速投与した（無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験)。フルマゼニルはレミマゾラムの鎮静作用を拮抗した。

Part B では 50 μg のフェンタニル投与による鎮痛下、レミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内急速投与し、鎮静の程度に応じて最大 6 回まで 0.04 mg/kg のレミマゾラムを 15 秒かけて反復静脈内投与した（非盲検、用量漸増試験)。レミマゾラムの累積投与量と $AUC_{0\text{-}inf}$ において、用量比例性が示された。尿中レミマゾラムの PK パラメータでは、投与されたレミマゾラムのごく一部のみが未変化体として尿中に排出されることが示された（Fe：約 0.003%）（2.7.2.2.2.2 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験　参照)。

2.5.3.2.3 日本人と外国人の薬物動態の比較

(1) レミマゾラム静脈内急速投与時の薬物動態の民族間比較（報告書番号：[redacted]、資料番号：5.3.5.3-2）

レミマゾラムを日本人及び外国人健康成人に静脈内急速投与したときのレミマゾラムの PK の民族間比較は、日本人健康成人男性の血漿中レミマゾラム濃度（ONO-2745-01 試験）及び外国人健康成人の血漿中レミマゾラム濃度（CNS7056-001 試験）を用いて評価した。

日本人の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は外国人に比べ低値を示す傾向が認められたものの、日本人及び外国人それぞれの PK パラメータの分布の重なりや血漿中レミゾラム濃度推移から、日本人と外国人の PK プロファイルは視覚的にはおおむね類似していると判断できた。

レミマゾラムを 0.05、0.1、0.2、及び 0.3 mg/kg 投与したときの日本人と外国人の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.90（0.74～1.08）、0.86（0.74～1.00）、0.93（0.72～1.22）、及び 0.69（0.60～0.79）であった。また $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比とその信頼区間は、それぞれ 0.87（0.76～1.00）、1.11（1.03～1.20）、0.90（0.73～1.10）、及び 0.78（0.61～0.99）であった。レミマゾラム 0.3 mg/kg 投与群における比較では日本人が低値を示したが、血漿中レミマゾラム濃度推移は非常に類似していた。

以上より、日本人と外国人のレミマゾラム単回静脈内急速投与時の PK に大きな差異はなく、臨床的に同等とみなすことができると判断した（2.7.2.3.1.2 日本人と外国人の薬物動態の比較参照）。

(2) レミマゾラム静脈内持続投与時の薬物動態の民族間比較

レミマゾラムを日本人及び外国人健康成人に静脈内持続投与したときのレミマゾラムの PK の民族間比較は、日本人健康成人男性の血漿中レミマゾラム濃度（ONO-2745-02 試験）及び外国人健康成人の血漿中レミマゾラム濃度（CNS7056-017 試験）を用いて評価した。

レミマゾラム静脈内持続投与の用法・用量については、ONO-2745-02 試験では、日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で意識消失（MOAA/S スコアが 0 又は 1）後 10 分間の静脈内持続投与とし、CNS7056-017 試験では、外国人健康成人にレミマゾラムを最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の投与速度で合計 35 分かけて総量 85 mg を静脈内持続投与とした。

被験者数は少なく、上記の 2 試験は試験条件、用法・用量共に異なっているため、比較できる PK パラメータには制限があるものの、日本人と外国人の健康被験者にレミマゾラムを静脈内持続投与したときの CL 及び $t_{1/2}$ には大きな差異はなかった。

一般に、レミマゾラムの主代謝酵素である CES1 には民族間差が認められておらず、用法・用量に関わらず本剤の PK における民族間差はおおむね認められないと判断した（2.7.2.3.1.2 日本人と外国人の薬物動態の比較　参照）。

2.5.3.2.4 特別な集団における薬物動態

2.5.3.2.4.1 高齢者

ONO-2745-01 試験において、高齢者における PK を検討した。日本人健康高齢（65 歳以上）男性 5 名及び非高齢（20 歳以上 45 歳以下）男性 5 名にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの PK パラメータについて、C_{max}（平均値±標準偏差）は高齢男性では 1590±580 ng/mL、非高齢男性では 1620±210 ng/mL、$AUC_{0\text{-}inf}$ は高齢男性では

104±19 ng·h/mL、非高齢男性では 120±9 ng·h/mL であり、高齢男性と非高齢男性の PK に違いはなかった。

以上より、年齢がレミマゾラムの PK に与える影響は少ないと考えられた（2.7.2.2.2.3 特別な集団を対象とした臨床薬理試験　参照）。

2.5.3.2.4.2　肝機能障害患者

ONO-2745IVU007 試験において、肝機能障害患者における PK を検討した。外国人の中等度（Child-Pugh 分類 B）から高度（Child-Pugh 分類 C）の慢性肝機能障害患者 11 名及び健康成人 9 名を対象とし、レミマゾラム 0.1 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内急速投与した（非盲検、単回投与試験）。

外国人健康成人及び肝機能障害患者にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの血漿中レミマゾラムの $t_{1/2}$、V_z、及び V_{ss} は、肝機能障害の重症度が高いほど延長又は増加したが、肝機能障害患者にみられる肝血流量減少に起因するものと考えられた。血漿中レミマゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ は、健康成人群と中等度肝機能障害患者群で同程度であったが、高度肝機能障害患者群では、血漿中レミマゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ は健康成人群の約 1.3 倍であった。このことは、肝機能障害の重症度が高いほど $t_{1/2}$ が延長し、V_z が増加したことから論理的な説明がつくと考えられた。また、意識消失までの平均時間は、健康成人群と中等度及び高度肝機能障害患者群で同程度であったが、覚醒までの平均時間は、肝機能障害の重症度が高いほど延長した。

これら結果から、高度肝機能障害患者では健康成人より低用量のレミマゾラムで健康成人と同様の薬理学的及び PD 作用を発現する可能性があると考えられた（2.7.2.2.2.3 特別な集団を対象とした臨床薬理試験　参照）。

2.5.3.2.4.3　腎機能障害患者

CNS7056-012 試験において、腎機能障害患者における PK を検討した。外国人の末期腎不全患者（ESRD）（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 以上 30 mL/min/1.73 m^2 未満、又は 15 mL/min/1.73 m^2 未満）11 名及び腎機能正常者（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上、又は 80 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）12 名を対象とし、レミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与した（非盲検、単回投与試験）。

外国人腎機能正常者及び ESRD にレミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与したときのレミマゾラムの PK パラメータ（CL、C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$t_{1/2}$、λ_z、及び V_z）は、ESRD 群及び腎機能正常者群で同様であった。

代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）において、ESRD 群では、腎機能正常者群と比較し、C_{max} がわずかに高く（約 1.3 倍）、t_{max} は約 1.94 h と腎機能正常者群の約 0.42 h と比較し、有意に長かった（Wilcoxon 順位和検定：$p<0.001$）。また、$AUC_{0\text{-}t}$ は、腎機能正常者群と比較し、約 7 倍高かった。このため、代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）の蓄積が予測されるが、代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）は非活性であるため、この蓄積は臨床的には問題ないと考えられた。

これら結果から、腎機能障害はレミマゾラムの PK 挙動に影響せず、代謝物の消失は遅くなるものの代謝物は非活性であるため、腎機能障害患者に対してレミマゾラムの用量調整の必要はないと考えられた（2.7.2.2.2.3 特別な集団を対象とした臨床薬理試験　参照）。

2.5.3.3 薬力学的作用

2.5.3.3.1 麻酔・鎮静作用

レミマゾラムによる麻酔・鎮静作用はMOAA/Sスコアにより評価した。MOAA/Sスコアの尺度は5（覚醒）から0（僧帽筋を強く押しても反応しない）で、スコア4～2は鎮静、スコア1～0は意識消失を示す。

意識消失持続時間は、国内試験（ONO-2745-01及びONO-2745-02試験）及び海外試験（CNS7056-001及びCNS7056-002試験）のいずれにおいても、MOSS/Sスコアが2未満を示した時間と定義した。

一方、覚醒までの時間の定義は、国内試験（ONO-2745-01及びONO-2745-02試験）ではレミマゾラム投与終了からMOAA/Sスコアが4以下から5に復した最終時点までの時間、海外試験（CNS7056-001及びCNS7056-002試験）では、レミマゾラム投与終了からMOAA/Sスコアが最初に連続3回5を示した時間とした。

鎮静深度はBISを用いてモニターした。BIS値は、60未満で意識消失、95～100で覚醒状態を示すとされている。

(1) MOAA/Sスコアを指標とした麻酔・鎮静作用

1) 意識消失

日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与（ONO-2745-01試験）したときの意識消失を認めた被験者数及び意識消失持続時間を表 2.5-8に示す。

日本人非高齢者（Part A）では、レミマゾラム0.2 mg/kg以上の投与全例で意識消失が認められた。全例で意識消失が認められた0.2 mg/kg以上の各投与（0.2、0.3、0.4、及び0.5 mg/kg）群の意識消失持続時間（中央値）は、それぞれ3.0、3.0、6.0、及び11.0分間であり、用量に応じた意識消失持続時間の延長が認められた。一方、日本人高齢者（Part B）では、0.1 mg/kg投与により全例が意識消失を認め、意識消失持続時間（中央値）は4.0分間であった。

表 2.5-8　日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与したときの意識消失を認めた被験者数、意識消失までの時間、及び意識消失持続時間（ONO-2745-01 試験）

解析対象集団：PD 解析対象集団

投与群	意識消失を認めた被験者数	意識消失までの時間（名）			意識消失持続時間（分）				
		投与開始後			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
		1 分	2 分	3 分					
日本人健康被験者（Part A）									
プラセボ a)	0	-	-	-	-	-	-	-	-
0.05 mg/kg	2	-	1	1	1.5	-	0	1.5	3
0.1 mg/kg	1	-	1	-	-	-	-	0.0	-
0.2 mg/kg	5	1	4	-	2.8	2.7	0	3.0	7
0.3 mg/kg	5	1	3	1	3.6	2.7	1	3.0	8
0.4 mg/kg	5	3	2	-	6.2	1.9	4	6.0	9
0.5 mg/kg	5	5	-	-	15.8	12.9	3	11.0	34
日本人健康高齢被験者（Part B）									
プラセボ	0	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1 mg/kg	5	-	5	-	3.8	2.4	1	4.0	7

a) 各投与群のプラセボを併合
Part A：プラセボ投与群：N=6、レミマゾラム投与群：N=5
Part B：プラセボ投与群：N=1、レミマゾラム投与群：N=5
意識消失持続時間は意識消失を認めた被験者のみの平均値を示す。
〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.2.1-1/表 11.4.2.1-4/表 14.2-8/表 14.2-21〕

また、外国人健康成人にレミマゾラム（0.01～0.3 mg/kg）及びミダゾラム（0.075 mg/kg）を単回静脈内急速投与（CNS7056-001 試験）したとき、レミマゾラム高用量群（0.075 mg/kg 以上）の各投与及びミダゾラム（0.075 mg/kg）投与いずれの群においても速やかな鎮静（MOAA/S スコアが投与完了時又は完了後 60 秒以内に 4 未満）が得られた。

意識消失持続時間（中央値）は、レミマゾラム 0.075 mg/kg が 0 分、0.1 mg/kg が 1 分、0.15 mg/kg が 3 分、0.2 mg/kg が 5 分、0.25 mg/kg が 9 分、0.3 mg/kg が 12 分であり、レミマゾラムの用量増加に伴い延長した。

一方、ミダゾラム群（0.075 mg/kg）では、MOAA/S スコア（中央値）が 3.5 を下回った被験者はなく、深い鎮静は得られなかったが、レミマゾラムと比較し、鎮静持続時間は長かった。

なお、日本人健康成人男性にレミマゾラムを投与速度 1 mg/kg/h で静脈内持続投与（ONO2745-02 試験）したとき、レミマゾラム群では、8 名全例で意識消失が認められ、意識消失までの時間（平均値±標準偏差）は 16.5±8.6 分であった（2.7.2.3.2.1 麻酔・鎮静作用　参照）。

2)　覚醒までの時間

日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与（ONO-2745-01 試験）したときの覚醒までの時間を表 2.5-9 に示す。

覚醒までの時間（平均値）は、レミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg 投与群で、それぞれ 23.6、24.8、29.4、32.0、40.0、及び 54.0 分で、用量に応じた延長が認められた。

表 2.5-9　日本人健康成人男性にレミマゾラム（0.05～0.5 mg/kg）を単回静脈内急速投与したときの覚醒までの時間（ONO-2745-01 試験）

解析対象集団：PD 解析対象集団

	MOAA/S スコアが 4 以下となった被験者数	覚醒までの時間（分）				
		平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
日本人健康被験者（Part A）						
プラセボ [a)]	1/6	3.0	-	-	3.0	-
0.05 mg/kg	5/5	23.6	20.2	6	15.0	50
0.1 mg/kg	5/5	24.8	13.0	9	25.0	40
0.2 mg/kg	5/5	29.4	13.2	12	25.0	45
0.3 mg/kg	5/5	32.0	9.1	20	30.0	45
0.4 mg/kg	5/5	40.0	14.6	20	45.0	55
0.5 mg/kg	5/5	54.0	37.8	25	45.0	120
日本人健康高齢被験者（Part B）						
プラセボ	0/1	-	-	-	-	-
0.1 mg/kg	5/5	22.0	7.6	15	20.0	30

a）各投与群のプラセボを併合

〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］表 11.4.2.1-2/表 11.4.2.1-5〕

次に、外国人健康成人にレミマゾラム（0.01～0.3 mg/kg）及びミダゾラム（0.075 mg/kg）を単回静脈内急速投与（CNS7056-001 試験）したときの覚醒までの時間（平均値）は、レミマゾラムの投与量増加に伴い延長した。覚醒までの時間は、レミマゾラム 0.075 mg/kg が 5.2 分、0.1 mg/kg が 12.8 分、0.15 mg/kg が 12.2 分、0.2 mg/kg が 20.8 分、0.25 mg/kg が 49.8 分、0.3 mg/kg が 35.0 分であった。一方、ミダゾラム群の覚醒までの時間（平均値）は 41.9 分であった。

以上のレミマゾラムによる鎮静作用を MOAA/S スコアを用い評価した検討結果より、レミマゾラムによる鎮静作用は投与後、速やかに得られ、その作用は投与量の増加に伴い延長することが示された。

レミマゾラムによる鎮静からの回復については、レミマゾラムの用量の増量に伴い延長したが、ミダゾラム（0.075 mg/kg）との比較においては、レミマゾラムの方が鎮静作用は強く、鎮静からの回復も速やかであった（2.7.2.3.2.1 麻酔・鎮静作用　参照）。

(2)　BIS 値を指標とした麻酔・鎮静作用

日本人健康成人男性にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与（ONO-2745-01 試験、Part A）したときの BIS の推移を図 2.5-1 に示す。

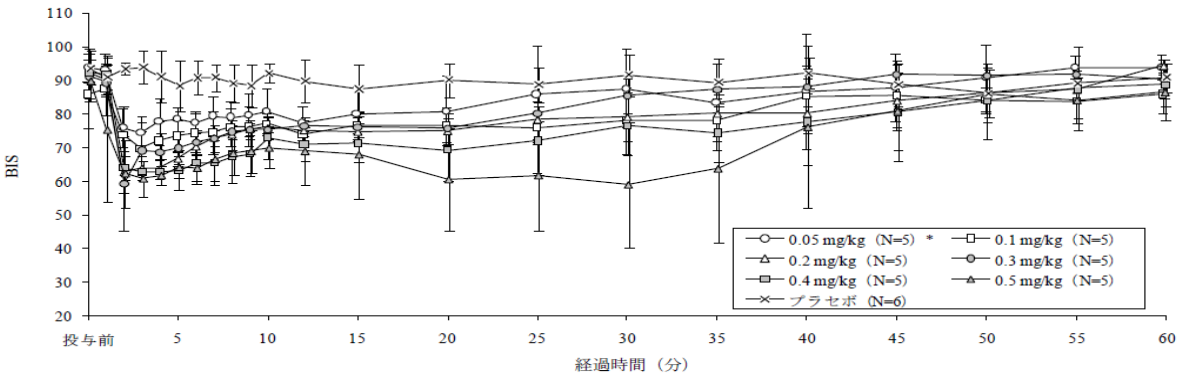
投与開始後 2～3 分で、BIS 値は 74.6～59.4 まで速やかに低下し、その後上昇に転じ、いずれの投与量においても投与開始後 45～70 分の間に投与前値又は一般的に覚醒状態を示すとされる 90 以上に回復した。

また、高齢者（Part B）及び非高齢者（Part A）にレミマゾラム 0.1 mg/kg を単回静脈内急速投与（ONO-2745-01 試験）したとき、BIS（平均値）の推移は同様であった。

レミマゾラム（0.1～0.3 mg/kg）とミダゾラム（0.075 mg/kg）を単回静脈内急速投与時の BIS を指標とした鎮静の程度は、レミマゾラム高用量群及びミダゾラム群のいずれも速やかな鎮静作用が示され、鎮静からの回復はミダゾラム群よりもレミマゾラム群の方が速かった（CNS7056-001 試験）。

レミマゾラム 0.04、0.075、及び 0.1 mg/kg をそれぞれ 1 分間かけて単回静脈内急速投与し、そ

の後、鎮静の程度に応じて最大 6 回までレミマゾラム 0.04 mg/kg を 15 秒かけて反復静脈内投与したとき、BIS を指標とした鎮静や鎮静の深さは投与群間で同様であり、レミマゾラムの初期投与量の違いによる差異はみられなかった（CNS7056-002 試験）（2.7.2.3.2.1 麻酔・鎮静作用　参照）。



解析対象集団：PD 解析対象集団

図 2.5-1　日本人健康成人男性（Part A）にレミマゾラム 0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、及び 0.5 mg/kg を単回静脈内急速投与したときの BIS の推移（ONO-2745-01 試験）

* 投与開始後 35 分は N=4
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-01 試験（5.3.3.1-1）］図 11.4.2.1-2〕

2.5.3.3.2　レミマゾラムの QT/QTc への影響

(1)　Thorough QTc 試験（CNS7056-005 試験、評価資料、資料番号：5.3.4.1-1）

ICH E14 ガイドラインに従い、外国人健康成人を対象とし、レミマゾラムの心室再分極に対する PD を評価すると共に、臨床推奨用量[注]を超える用量（20 mg）での PD プロファイルの変化について評価した（無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー、比較）。

レミマゾラムの臨床推奨用量[注]（10 mg）及び臨床推奨用量[注]を超える用量（20 mg）のいずれも投与後 30 秒時点、20 mg 投与では投与後 2 分時点で 90%両側信頼区間の上限が 10 ms を超える QTcI を示したが、この徴候は対照薬であるミダゾラムでも認められた。なおレミマゾラム投与 2 分以降は QTc に及ぼす臨床的に意義のある影響はなかった。

注：「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」時の用量

(2)　静脈内持続投与試験（CNS7056-017 試験、評価資料、資料番号：5.3.4.1-3）

外国人健康男性を対象とし、レミマゾラムの鎮静作用に対する PK/PD モデリングと共に、レミマゾラムの QTc 間隔への影響を検討した。レミマゾラムとして総量 85 mg を、最初の 5 分間は 5 mg/min、次の 15 分間は 3 mg/min、更に 15 分間は 1 mg/min の投与速度で、合計 35 分かけて 1 回静脈内投与した（無作為化、非盲検、クロスオーバー）。

Time-point 解析において、QTcI のベースラインからの対照補正変化量（平均値）の最大値は、投与開始後 15 分で 3.7 ms（90%両側信頼区間の上限 8.5 ms）であった。いずれのレミマゾラム測定時点においても、10 ms を超える上限値を示さず、心室再分極に対するレミマゾラムの臨床的に意義のある変化の徴候を示さなかった。

以上のようにレミマゾラムは QTc に直接的な影響を及ぼさないことが示され、CNS7056-005 試験での投与後の最初の 2 分以内に認められたわずかな QTc 増加は、心室再分極に対する急速な心

拍数変動及び QT-RR ヒステリシス効果であり、レミマゾラムの直接的な効果ではないことが確認された。

なお、日本人を対象とした Thorough QTc 試験は実施していないが、ONO-2745-01 及び ONO-2745-02 試験において、レミマゾラム又はプラセボを投与された日本人健康成人男性及び健康高齢男性 52 名の 207 時点の QTcF 及び血漿中レミマゾラム濃度を解析対象とし、血漿中レミマゾラム濃度と QTcF の関連性を評価した線形混合効果モデル（QTcF＝α+β×血漿中レミマゾラム濃度）において、血漿中レミマゾラム濃度と QTcF 及び ΔQTcF との間に明確な関連性は認められなかった（報告書番号：[redacted]、資料番号：5.3.5.3-1）。

以上より、レミマゾラムの催不整脈作用は臨床的に問題ないことが確認された（2.7.2.3.2.2 QT/QTcI への影響　参照）。

2.5.3.3.3　　レミマゾラムの乱用可能性

(1)　CNS7056-014 試験（参考資料、資料番号：5.3.4.1-2）

非治療的な（嗜好性）中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人健康成人を対象とし、プラセボ及びミダゾラム（陽性対照）との比較におけるレミマゾラムの乱用可能性を、Drug Liking VAS を主要評価項目として評価した〔無作為化、二重盲検、実薬（ミダゾラム）及びプラセボ対照、クロスオーバー〕。

その結果、レミマゾラムの乱用可能性はプラセボと比較して高いものの、長年に渡り臨床の場で広く使用されている鎮静薬であるミダゾラムと同程度であることが示唆された（2.7.2.3.2.3 乱用可能性　参照）。

2.5.3.4　　薬物相互作用

レミマゾラムとの相互作用を検討した臨床薬理試験は実施しなかったが、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）におけるサブグループ解析において、レミフェンタニルの投与量と意識消失までの時間、有害事象及び副作用に一定の傾向はみられなかった（詳細は「2.7.3　臨床的有効性の概要」、「2.7.4　臨床的安全性の概要」に示す）。

薬物動態学的相互作用を検討した *in vitro* 試験の結果、レミマゾラムは他剤と薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。また、薬力学的薬物相互作用を検討した結果、レミマゾラムとオピオイド鎮痛薬又は麻酔薬・鎮静薬との併用投与により、レミマゾラムの麻酔・鎮静作用が増強される可能性があることが示された。

以上より、レミマゾラムは他剤と薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いが、オピオイド鎮痛薬又は麻酔薬・鎮静薬との併用には注意が必要であると考えられた（2.7.2.2.1.3 薬物相互作用、2.7.2.3.4 薬物相互作用　参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 概括評価

レミマゾラムの全身麻酔の導入及び維持における臨床的有効性は、国内において実施した前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）、後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）、一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の 3 試験を評価資料として評価した。また、海外において実施した第 II 相試験（CNS7056-010 試験）を参考資料とした。

なお、海外において実施した第 III 相試験（CNS7056-011 試験）は、規制当局から要請された対照薬をプロポフォールのみで心臓手術を行うことが治験担当医師に受け入れられなかったこと、並びに規制上及び治験手続上の手順の煩雑さによる各治験実施施設への負担が大きかったことから早期中止（計画例数：530 名、登録例数：28 名）に至ったため、安全性評価のみとし、有効性評価には含めないこととした。

2.5.4.2 国内臨床試験の概要

レミマゾラムの有効性を評価した国内臨床試験の概要を以下に示す。

- 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.2-1）
- 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.1-1）
- 全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.2-2）

(1) 試験方法

本剤の対象である全身麻酔を要する手術を施行する患者では、全身麻酔薬の投与が必須であることから、対照群としてプラセボ群を設けることは不可能と判断した。このため、本剤の有効性評価に用いた国内外いずれの臨床試験においてもプラセボ群は設定しなかった。

国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では、全身麻酔を施行する日本人手術患者を対象とし、65 歳以上の高齢者及び 20 歳以上 65 歳未満の非高齢者における本剤の用量を検討すると共に、全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を探索的に検討した（非盲検、非対照、用量検討）。

国内第 I 相単回静脈内急速投与試験（ONO-2745-01 試験）において、健康成人男性に比べ健康高齢男性は低用量で意識消失が得られたことから、本治験では、非高齢者と高齢者を別パートで実施することとした。また、本治験は麻酔導入時のレミマゾラムの用量探索及び麻酔導入から麻酔維持（意識消失から手術後）までの手術全般における麻酔作用の評価を目的としていたことから、レミマゾラムの有効性及び安全性を、以下の Part（A～D）に分けて、検討した。

Part	年齢区分	評価期間
Part A	非高齢者	麻酔導入
Part B	非高齢者	麻酔導入及び麻酔維持
Part C	高齢者	麻酔導入
Part D	高齢者	麻酔導入及び麻酔維持

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、全身麻酔を施行する日本人手術患者（ASA 分類 I 又は II）を対象とし、20 歳以上の患者（高齢者を含む）における本剤の全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を、対照としてプロポフォール群を設定し検討した〔多施設共同、無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール）対照、並行群間比較〕。

本剤を 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与した。

意識消失後、麻酔維持速度として 1 mg/kg/h で静脈内持続投与を開始し、全身状態を観察しながら 2 mg/kg/h を上限として適宜増減することとした。

また、プロポフォールは、0.2～0.25 mL/kg（プロポフォールとして 2.0～2.5 mg/kg）を緩徐に投与した。意識消失後、原則 0.4～1 mL/kg/h（プロポフォールとして 4～10 mg/kg/h）の投与速度で静脈内持続投与し、手術終了まで被験者の全身状態を観察しながら適宜増減した。

国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では、全身麻酔を施行する日本人手術患者（ASA 分類 III 以上）を対象とし、20 歳以上の患者（高齢者を含む）における本剤の全身麻酔の導入及び維持における有効性及び安全性を検討した（多施設共同、無作為化、並行群間比較）。

本剤を 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与した。

意識消失後、麻酔維持速度として 1 mg/kg/h で静脈内持続投与を開始し、全身状態を観察しながら 2 mg/kg/h を上限として適宜増減することとした。

(2) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）における主要評価項目として「全身麻酔薬としての機能」を評価した。

「全身麻酔薬としての機能」は、以下の 3 指標から成る複合的評価指標とした。

a) 術中覚醒（血圧・心拍数の変動、流涙、発汗など）・記憶の有無
b) 鎮静作用に対する救済処置の有無
c) 体動の有無

3 指標の全てにおいて「無」に該当する被験者を「有効」、3 指標のうち 1 つでも「有」に該当する被験者を「無効」と評価した。また、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、「全身麻酔薬としての機能」について、本剤のプロポフォールに対する非劣性を検証した。なお、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では主要評価項目の設定はしなかったが、これら 3 つの指標を個別に評価した。

【国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）におけるプロポフォールとの非劣性】

「術中覚醒・記憶」に関して、臨床における発現率は 0.1～0.2%[20] との報告があり、また「体動」に関して、術中に意識下の反応による体動が認められることは臨床上非常に稀である。したがって、「術中覚醒・記憶」あるいは「体動」が「有」となる被験者が仮に数%でも認められることは臨床上許容し難い。一方、「鎮静作用に対する救済処置」に関して、臨床では鎮静薬として一剤で麻酔深度を調節できることが望ましいものの、全体の 10%の被験者に対して、別の鎮静薬を併用することで有効かつ安全に麻酔管理ができるのであれば臨床的に許容できる範囲内である。よって、レミマゾラム各群とプロポフォール群における主要評価項目の達成率の差について、10%の差は臨床的に許容されると考えられ、非劣性マージンとして 10%を設定した。

各群及びプロポフォール群の有効率を 96%と仮定し、非劣性マージンを 10%、有意水準を片側 2.5%、検出力を 90%と設定してレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 及び 6 mg/kg/h のプロポフォールに対する有効性主要評価項目の差の 95%信頼区間下限値が-10%以上となるように被験者数を算出し、中止・脱落を約 10%含め、目標被験者数として、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群各 130 名、プロポフォール群 65 名と設定した。信頼区間の算出は Wilson の方法を用いた。なお、65 歳以上の被験者をレミマゾラム群において各群 40 名以上、プロポフォール群において 20 名以上集積することとした。

また、非劣性の検証手順としては、本剤各群のプロポフォール群に対する差の両側 95%信頼区間を算出した。更に、「1．レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群とプロポフォール群」、「2．レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群とプロポフォール群」の順で信頼区間の下限値を-10%と比較し、信頼区間の下限値が-10%を上回る場合に非劣性を検証できたこととした。ただし、「1」の比較で非劣性が検証できない場合は、「2」の比較は行わないこととした。

2)　その他の評価項目

国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）、及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）におけるその他の評価項目として、治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から抜管までの時間、治験薬投与終了から手術室退室可能と判断されるまでの時間、及び各時点の BIS 値が 60 以下である時間などを評価した。

(3)　試験成績

1)　国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）

主要解析対象集団である PPS における結果を以下に示す。

麻酔導入期では、レミマゾラムを非高齢者（20 歳以上、65 歳未満）には 6、12、21、及び 30 mg/kg/h、高齢者（65 歳以上）には 4、8、及び 12 mg/kg/h のいずれかの導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与した結果、レミマゾラムの導入速度及び非高齢者/高齢者の別を問わず、75 名全例で意識消失が認められ、気管挿管を完了した。治験薬投与開始から意識消失までの時間は、非高齢者ではレミマゾラムの導入速度（6、12、21 又は 30 mg/kg/h）が速くなるにつれ意識消失までの時間が短くなることが示されたが、12 mg/kg/h 以上の導入速度ではほぼ同程度（平均値：65.4～70.3 秒）となり、高齢者ではレミマゾラムの導入速度が 4～12 mg/kg/h の範囲では、レミマゾラムの導入速度の上昇に伴い意識消失までの時間が短縮し、12 mg/kg/h の導入速度では平均 57.6 秒であった。

麻酔維持期では、非高齢者、高齢者のいずれもレミマゾラムを 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の BIS 値並びに一般状態などを確認しながらレミマゾラムの投与速度を適宜調節した結果、非高齢者では 0.8～2.0 mg/kg/h、高齢者では 0.4～1.0 mg/kg/h の範囲で麻酔が維持され、全ての被験者が鎮静作用に対する救済処置なく手術を完了した。

以上の結果から、麻薬性鎮痛剤併用下で全身麻酔を施行する手術患者において、レミマゾラムは非高齢者においては 6～30 mg/kg/h、高齢者においては 4～12 mg/kg/h の静脈内持続投与で麻酔導入でき、非高齢者及び高齢者共に 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始して適宜用量調節し、非高齢者においては 0.8～2.0 mg/kg/h、高齢者では 0.4～1.0 mg/kg/h の投与速度で麻酔維持が可能であることが示され、レミマゾラムの全身麻酔薬としての有効性が示された〔2.7.3.2.1

全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験、評価資料、資料番号 5.3.5.2-1）参照〕。

2) 国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）

主要解析対象集団である最大の解析対象集団（FAS）における結果を以下に示す。

a) 全身麻酔薬としての機能

「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率はレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 100%（150/150 名）、12 mg/kg/h 群 100%（150/150 名）、及びプロポフォール群 100%（75/75 名）であった。3 群の有効率がいずれも 100%であったことより、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された（2.7.3.3.2.1 全身麻酔薬としての機能 参照）。

表 2.5-10 全身麻酔薬としての機能に関する有効率（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：FAS

試験名		ONO-2745-05 試験		
対象	手術	全身麻酔を施行する手術患者		
	ASA 分類	I 又は II		
投与群		レミマゾラム		プロポフォール群
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
対象者数		150	150	75
有効者数		150 (100.0)	150 (100.0)	75 (100.0)
差及び差の 95%信頼区間 a)		12 vs プロポフォール 6 vs プロポフォール 12 vs 6		-[-,-] -[-,-] -[-,-]

（ ）内は割合（%）を示す。

a) Wilson の方法を用いた。

〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.2-1、表 11.4.1.1-1〕

b) 治験薬投与開始から意識消失までの時間

治験薬投与開始から意識消失までの時間（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群（102.0±26.6 秒）と比較し、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群（88.7±22.7 秒）で有意に短かった（t 検定、$p<0.0001$）。また、実薬対照群との比較においては、プロポフォール群の意識消失までの時間（平均値±標準偏差）は 78.7±38.4 秒であり、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群と比較し、意識消失までの時間が有意に短かった（t 検定、それぞれ $p<0.0001$、$p = 0.0149$）（2.7.3.3.2.3 意識消失までの時間 参照）。

c) 治験薬投与終了から抜管までの時間

治験薬投与終了から抜管までの時間（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 19.2±14.1 分、12 mg/kg/h 群 19.2±10.8 分、及びプロポフォール群 13.1±6.5 分であった（2.7.3.3.2.4 抜管までの時間 参照）。

d) 治験薬投与終了から手術室退室可能と判断されるまでの時間

治験薬投与終了から手術室退室可能と判断されるまでの時間（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 28.7±18.1 分、12 mg/kg/h 群 27.9±15.7 分、プロポフォール群 19.1±13.1 分であった（2.7.3.3.2.5 手術室又は PACU/ICU から退室までの時間 参照）。

e) BIS 値

レミマゾラム投与開始後、意識消失に伴い BIS 値は低下した。

麻酔導入時の各時点（意識消失時、意識消失後 2 分、気管挿管直後）において、BIS 値が 60 超、60～40、40 未満の被験者割合を表 2.5-11 に示す。

BIS 値が一般的に手術に適した全身麻酔状態を示すとされる 60～40 であった被験者割合は、意識消失時、意識消失後 2 分、及び気管挿管直後でレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群よりレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の方が全般的に高く、気管挿管直後ではレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群は 57.3%（86/150 名）であったのに対し、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群は 67.3%（101/150 名）であった。

表 2.5-11 麻酔導入時に BIS 値が 60 超、60～40、40 未満の被験者割合（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：FAS

時点	投与群 / BIS 値	レミマゾラム		プロポフォール群
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
意識消失時	対象者数	146	148	74
	60 超	100 (68.5%)	84 (56.8%)	24 (32.4%)
	60～40	45 (30.8%)	62 (41.9%)	32 (43.2%)
	40 未満	1 (0.7%)	2 (1.4%)	18 (24.3%)
意識消失後 2 分	対象者数	147	148	75
	60 超	66 (44.9%)	45 (30.4%)	10 (13.3%)
	60～40	79 (53.7%)	94 (63.5%)	36 (48.0%)
	40 未満	2 (1.4%)	9 (6.1%)	29 (38.7%)
気管挿管直後	対象者数	150	150	75
	60 超	57 (38.0%)	40 (26.7%)	13 (17.3%)
	60～40	86 (57.3%)	101 (67.3%)	37 (49.3%)
	40 未満	7 (4.7%)	9 (6.0%)	25 (33.3%)

〔引用：ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）のデータを用いた追加解析結果〕

全ての投与群において、レミマゾラム投与終了後、意識消失から覚醒するのに伴い BIS 値（平均値）は一般的に浅い鎮静状態を示すとされる 80 程度まで上昇した（2.7.3.3.2.6 BIS 値/Narcotrend Index 参照）。

3) 国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）

主要解析対象集団である FAS における結果を以下に示す。

a) 全身麻酔薬としての機能

「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率はレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 100%（31/31 名）及び 12 mg/kg/h 群 100%（31/31 名）であった（2.7.3.3.2.1 全身麻酔薬としての機能参照）。

表 2.5-12　全身麻酔薬としての機能の有効率（ONO-2745-06 試験）

解析対象集団：FAS

試験名		ONO-2745-06 試験	
対象	手術	全身麻酔を施行する手術患者	
	ASA 分類	III 以上	
投与群		レミマゾラム	
		6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群
対象者数		31	31
有効者数		31 (100.0)	31 (100.0)
差及び差の 95%信頼区間 [a)]		-[-,-]	

（　）内は割合（%）を示す。
a) Wilson の方法を用いた。
〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-06 試験（5.3.5.2-2)］表 11.2-1、表 11.4.1.1-1〕

b)　治験薬投与開始から意識消失までの時間

治験薬投与開始から意識消失までの時間（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群（97.2±23.0 秒）と比較し、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群（81.7±24.9 秒）で有意に短かった（t 検定、p = 0.0139）（2.7.3.3.2.3 意識消失までの時間　参照)。

c)　治験薬投与終了から抜管までの時間

治験薬投与終了から抜管までの時間（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 12.8±8.0 分及び 12 mg/kg/h 群 11.6±9.2 分であった（2.7.3.3.2.4　抜管までの時間　参照)。

d)　治験薬投与終了から手術室退室可能と判断されるまでの時間

治験薬投与終了から手術室退室可能と判断されるまでの時間（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 18.0±8.7 分及び 12 mg/kg/h 群 21.6±11.9 分であった（2.7.3.3.2.5 手術室又は PACU/ICU から退室までの時間　参照)。

e)　BIS 値

レミマゾラム投与開始後、意識消失に伴い BIS 値は低下した。全ての投与群において、レミマゾラム投与終了後、意識消失から覚醒するのに伴い BIS 値（平均値）は一般的に浅い鎮静状態を示すとされる 80 程度まで上昇した（2.7.3.3.2.6 BIS 値/Narcotrend Index　参照)。

2.5.4.3　海外臨床試験の概要

レミマゾラムの有効性を評価した海外臨床試験の概要を以下に示す。

- 全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験、参考資料、資料番号 5.3.5.1-2）

(1)　試験方法

全身麻酔を施行する外国人心臓手術患者（2 時間以上の全身麻酔維持と体外循環が必要と推定される者）を対象とし、18 歳以上の患者における本剤の全身麻酔の導入及び維持おける有効性及び安全性を検討した。本剤を 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度で意識消失が認められるまで静脈内持続投与した。意識消失後、1 mg/kg/h の投与速度でレミマゾラムの静脈内持続投与を開始し、全身状態を観察しながら適宜増減した（上限 3 mg/kg/h)。また、プロポフォール・セボフルラン群においては、麻酔導入時にプロポフォール 2.0～2.5 mg/kg/min にて麻酔導入を行い、体外循環開始前まではセボフルラン 0.8～2.5 MAC（最小肺胞内濃度）にて、体外循環中はプロポフ

ォール 3～12 mg/kg/h にて麻酔維持を行った〔無作為化、単盲検、実薬（プロポフォール・セボフルラン）対照、並行群間比較〕。

(2) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目

海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）では「全身麻酔が成功した被験者割合」を主要評価項目とした。全身麻酔の成功は、治験薬投与開始から手術完了（最後の皮膚縫合完了）までに下記に示す鎮静作用に対する救済処置薬の使用を必要としない者と定義した。

＜鎮静の救済処置薬＞

- レミマゾラム群に割付された被験者におけるプロポフォールの使用
- レミマゾラム群に割付された被験者における吸入麻酔薬（例：セボフルラン）の使用
- プロポフォール・セボフルラン群に割付された被験者における吸入麻酔薬（例：セボフルラン）の使用（体外循環開始後に使用された場合のみ）
- ミダゾラム
- 全身麻酔のために使用されたその他の鎮静薬

2) その他の評価項目

治験薬投与開始から意識消失までの時間、術中覚醒・記憶の有無、鎮静作用に対する救済措置の有無、体動の有無、麻酔後回復室（PACU）/集中治療室（ICU）到着又は体温 36°C 以上になった時点から抜管までの時間、手術完了から PACU/ICU 退室までの時間、及び Narcotrend Index が 60 以下であった時間などを評価した。

(3) 試験成績

主要解析対象集団である Intention to treat（ITT）における結果を以下に示す。

1) 全身麻酔が成功した被験者割合

全身麻酔が成功した被験者割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 100%（34/34 名）であり、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 96.4%（27/28 名）及びプロポフォール・セボフルラン群 96.4%（27/28 名）で、全身麻酔は成功した（2.7.3.3.2.1 全身麻酔薬としての機能　参照）。

表 2.5-13　全身麻酔が成功した被験者割合（CNS7056-010 試験）

解析対象集団：ITT

試験名	CNS7056-010 試験			
対象	心臓手術患者			
投与群	レミマゾラム			プロポフォール・セボフルラン群
	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	併合群	
対象者数	34	28	62	28
有効者数	34 (100.0)	27 (96.4)	61 (98.4)	27 (96.4)

（　）内は割合（%）を示す。
併合群：6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群の併合
〔改変：治験総括報告書［CNS7056-010 試験（5.3.5.1-2）Table 11、Table 15］

2)　治験薬投与開始から意識消失までの時間

レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群とプロポフォール・セボフルラン群での治験薬投与開始から意識消失までの時間（中央値）はそれぞれ 60.5 秒、56.0 秒でほぼ同様で、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群の 75.0 秒よりわずかに短かった（2.7.3.3.2.3 意識消失までの時間　参照）。

3)　PACU/ICU 到着又は体温 36°C 以上になった時点から抜管までの時間

PACU/ICU 到着又は体温 36°C 以上になった時点（いずれか遅い方）から抜管までの時間（中央値、95%信頼区間）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群（136.5 分、98.0～163.0 分）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群（165.0 分、111.0～195.0 分）、プロポフォール・セボフルラン群（97.0 分、83.0～140.0 分）であった。

ただし、レミマゾラムの使用には学習効果がみられ、治験の後半では PACU 搬送前にレミマゾラムの用量は 0.1 mg/kg/h まで減量された被験者が 14 名いた。これら被験者における抜管までの時間〔中央値（95%信頼区間）〕は、109.0 分（87.0～148.0 分）であり、PACU に搬送されたプロポフォール・セボフルラン群 95.5 分（75.0～135.0 分）と同様であった（2.7.3.3.2.4 抜管までの時間　参照）。

4)　手術終了から PACU/ICU 退室までの時間

手術終了から PACU/ICU 退室までの時間〔中央値、(95%信頼区間)〕は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 363.0 分（308.0～427.0 分）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群 368.0 分（335.0～411.0 分）、プロポフォール・セボフルラン群 319.5 分（290.0～366.0 分）であった（2.7.3.3.2.5 手術室又は PACU/ICU から退室までの時間　参照）。

5)　Narcotrend Index が 60 以下であった時間

全身麻酔維持時間に対して Narcotrend Index が 60 以下であった時間の割合（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では 95.8±3.4%、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では 93.3±7.3%、プロポフォール・セボフルラン群では 96.9±2.6%であった（2.7.3.3.2.6 BIS 値/Narcotrend Index　参照）。

2.5.4.4　部分集団における評価

有効性評価の対象とした国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の 2 試験において、治験薬投与開始から意識消失までの時間、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び手術室退室が可能と判断されるまでの

時間について、内因性要因及び外因性要因でサブグループ解析した。

2.5.4.4.1 内因性要因

内因性要因として、年齢、BMI、及び ASA 分類を検討した。

その結果、いずれの部分集団間においても本剤の麻酔導入及び維持に大きな差は認められず、有効性の観点からこれらの内因性要因に対して本剤の用量を調節する必要性は認められなかった（2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較　参照）。

2.5.4.4.2 外因性要因

外因性要因として、気管挿管完了後の局所麻酔施行の有無、レミフェンタニルの投与量（治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量）、治験薬の投与時間及び投与量を検討した。

ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験ともに、治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び手術室退室が可能と判断されるまでの時間は、いずれの群においても気管挿管完了後の局所麻酔施行「無」と比較し、「有」で短い傾向を示した。

レミフェンタニルの投与量（治験薬投与開始まで及び意識消失までの投与量）は意識消失までの時間との間に一定の傾向はみられず、治験薬の投与時間及び投与量は治験薬投与終了から開眼までの時間、抜管までの時間、及び手術室退室が可能と判断されるまでの時間との間に一定の傾向はみられなかった（2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較　参照）。

2.5.4.5 患者集団の特性について

国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）、及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の 3 試験では、いずれも全身麻酔を施行する手術患者を対象とし、海外第 II 相試験（CNS7056-010 試験）では、全身麻酔を施行する心臓手術（冠動脈バイパス術、弁置換術、大動脈術などの 2 時間以上の麻酔維持と体外循環が必要となる手術）患者を対象とした。

また、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）及び国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、ASA 分類 I 又は II の患者、国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では、ASA 分類 III 以上の患者を対象に評価した。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性について、BMI、BIS 値、及び収縮期血圧/拡張期血圧に違いはなかったが、性別、年齢、手術時間、手術部位、及び合併症などに違いが認められた。性別以外の項目での違いは、両試験に組み入れられた被験者の ASA 分類の違い（ONO-2745-05 試験：ASA 分類 II 以下、ONO-2745-06 試験：ASA 分類 III 以上）に起因すると推察された。

全身麻酔薬であるレミマゾラムは、市販後に成人から高齢者の幅広い年齢層において、一般外科手術に加え、心臓手術などのハイリスクな患者への全身麻酔時の使用が想定される。国内臨床試験において、レミマゾラムは 20～93 歳までの幅広い年齢層の被験者に使用され、腹部、四肢、耳鼻、泌尿器、胸部、頚部、頭部などの様々な部位での外科手術が行われた。また、ASA 分類が III の重度の全身状態である被験者も 62 名含まれた。更に海外臨床試験では、国内臨床試験では対象としなかった心血管手術を施行するハイリスクな患者への使用経験も得られており、本邦での代表的な全身麻酔を要する患者をほぼ網羅していると考えられた。

なお、レミマゾラムは小児に対する使用も想定されたが、本申請資料作成時点ではレミマゾラ

ムの小児を対象とした臨床試験は実施していない。また、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にレミマゾラムが投与される可能性は否定できないが、臨床試験では妊婦、産婦、胎児又は新生児に対する倫理面及びリスク回避の観点から、対象から除外した（2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性　参照）。

2.5.4.6 海外データの適応の妥当性

レミマゾラムは、国内第 I 相試験（ONO-2745-01 試験）において 0.05～0.5 mg/kg の用量範囲でレミマゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性を示した。また、日本人健康成人男性におけるレミマゾラム 0.05～0.5 mg/kg の安全性及び忍容性が確認された。

国内後期第 II 相/III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、レミマゾラム 6 又は 12 mg/kg/h の導入速度での静脈内持続投与で安全かつ有効に麻酔導入でき、0.10～0.43 mg/kg の投与量で意識消失を認め、意識消失後は 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、最大 2 mg/kg/h まで適宜用量調節することで、0.40～2.00 mg/kg/h の投与速度範囲で安全かつ有効に麻酔維持が可能であることが示された。

レミマゾラムは広い治療領域と良好な安全性及び忍容性を有している。さらに、投与経路は静脈内投与であることから代謝の影響は受けにくく、レミマゾラムの代謝に CYP は寄与しておらず、主に CES1 によって加水分解されることから薬物相互作用の可能性は少ない。これらのことから、レミマゾラムは民族的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられた。

日本人及び外国人（ONO-2745-01 及び CNS7056-001 試験、ONO-2745-02 及び CNS7056-017 試験における民族間比較）でのレミマゾラムの PK を比較したところ、大きな差は認められなかった。

以上より、海外試験成績は、日本人での本剤の有効性及び安全性を評価するための資料として妥当であると判断した（2.7.2.3.1.2 日本人と外国人の薬物動態の比較　参照）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

レミマゾラムの臨床的安全性は、国内で実施した 4 試験及び海外で実施した 12 試験の計 16 試験で検討した。

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）を評価資料、全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外 2 試験（CNS7056-010 及び CNS7056-011 試験）を参考資料とした。

特別な集団における検討を目的として実施した海外試験である肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（ONO-2745IVU007 試験）、腎機能障害患者を対象とした（CNS7056-012 試験）及び QTc 間隔への影響を検討した試験（CNS7056-005 及び CNS7056-017 試験）は評価資料、レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験（CNS7056-014 試験）は参考資料とした。

また、本申請の効能・効果である「全身麻酔の導入及び維持」とは異なる「集中治療における人工呼吸中の鎮静」での安全性として国内試験 1 試験（ONO-2745-04 試験）、「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」での安全性として海外 5 試験（CNS7056-003、CNS7056-004、CNS7056-006、CNS7056-008、及び CNS7056-015 試験）についても、参考資料とした。

なお、「成人における処置時の鎮静の導入及び維持」の海外 5 試験の安全性の詳細は、「2.7.4.5.3 内視鏡診療における鎮静での安全性」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

安全性評価項目として、有害事象（治験薬投与部位の有害事象及び臨床検査値の異常変動を含む）、一般臨床検査に加え、麻酔中の手術患者の全身状態を適切に管理するため、理学的検査（血圧、心拍数、呼吸数、体温など）、心電図検査（モニター心電図、12 誘導心電図など）を設定した。

各試験において医師から報告された事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて器官別大分類（SOC）、基本語（PT）に読み替えた。

2.5.5.2 対象となった患者集団の特性

(1) 日本人被験者

ONO-2745-03 試験では Part ごとに組入れ被験者の年齢を設定した。20～64 歳の被験者（非高齢者）を組み入れた Part A（レミマゾラム導入速度 6、12、21、30 mg/kg/h）及び Part B（導入速度 12 mg/kg/h）の年齢（平均値±標準偏差）は、それぞれ 53.2±9.5 歳、49.3±14.5 歳、51.4±14.0 歳、50.4±10.1 歳、及び 45.8±11.4 歳、65 歳以上の被験者（高齢者）を組み入れた Part C（導入速度 4、8、12 mg/kg/h）及び Part D（導入速度 4 mg/kg/h）の年齢（平均値±標準偏差）は、それぞれ 72.9±5.4 歳、75.0±4.2 歳、74.2±5.9 歳、及び 75.1±7.4 歳であった。ONO-2745-05 試験（レミマゾラム導入速度 6、12 mg/kg/h 群、プロポフォール群）の年齢（平均値±標準偏差）は、それぞれ 57.7±14.7 歳、56.2±16.0 歳、及び 56.3±17.6 歳、ONO-2745-06 試験（レミマゾラム導入速度 6、12 mg/kg/h 群）の年齢（平均値±標準偏差）は、それぞれ 71.2±6.7 歳及び 72.6±10.2 歳であり、ONO-2745-06 試験の平均年齢が高かった。

性別は、ONO-2745-03 試験の Part C 及び Part D（高齢者）、及び ONO-2745-05 試験では男女の割合が同程度であったが、ONO-2745-03 試験の Part A 及び Part B（非高齢者）では女性の割合が高く、ONO-2745-06 試験では男性の割合が高かった。

BMI はいずれの試験においても約 60～70%の被験者が 18.5 以上 25.0 kg/m^2 未満の範囲にあっ

た。

ASA 分類は、ASA 分類 II 以下の被験者を対象とした ONO-2745-03 試験及び ONO-2745-05 試験では、ASA 分類 I 及び II の割合が同程度であったが、65 歳以上の被験者を対象とした ONO-2745-03 試験の Part C 及び Part D（高齢者）では、ほとんどの被験者が ASA 分類 II であった。ASA 分類 III 以上の被験者を対象とした ONO-2745-06 試験では、全ての被験者が ASA 分類 III であった。

各試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）で被験者が受けた手術について、手術部位は多岐にわたっていたが、いずれの試験においても腹部（上腹部、下腹部含む）の手術の割合が高かった。

手術時間はいずれの試験も半数以上の被験者が 60 分以上 240 分未満であった。

ほとんどの被験者が合併症を有しており、「代謝および栄養障害」、「血管障害」の合併割合が高かった。ASA 分類 III 以上の被験者を対象とした ONO-2745-06 試験では「心臓障害」の合併割合が高かった（2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性　参照）。

(2)　外国人被験者

CNS7056-010 試験においては、年齢（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム併合群が 61.8±11.68 歳、プロポフォール・セボフルラン群が 62.9±10.96 歳であった。性別は大半の被験者が男性であった。BMI（平均値±標準偏差）はレミマゾラム併合群が 26.88 ±3.088 kg/m^2、プロポフォール・セボフルラン群が 28.18±3.529 kg/m^2 であった。

CNS7056-011 試験においては、年齢（平均値±標準偏差）は、レミマゾラム群が 63.9±12.47 歳、プロポフォール群が 70.2±6.57 歳であった。性別は全ての被験者が男性であった。ASA 分類は、大半の被験者が ASA 分類 III であった（2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性　参照）。

2.5.5.3　全般的な曝露状況

(1)　日本人被験者における曝露

ONO-2745-03 試験の Part A では非高齢者（20～65 歳未満）に導入速度としてレミマゾラムを 6、12、21、及び 30 mg/kg/h で投与し、Part C では高齢者（65 歳以上）に導入速度としてレミマゾラムを 4、8、及び 12 mg/kg/h で投与した。Part B では非高齢者に 12 mg/kg/h、Part D では高齢者に 4 mg/kg/h の麻酔導入速度とし、意識消失後はいずれもレミマゾラムを 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の状態に応じて投与速度を適宜増減することとした（上限 2.5 mg/kg/h）。

Part A（6、12、21、及び 30 mg/kg/h）における麻酔導入期の平均投与時間（平均値±標準偏差、以下同様）は、326.6±68.2、285.2±31.9、297.8±19.8、及び 326.6±68.2 秒、平均投与量は、17.51±3.28、21.51±5.46、42.66±13.79、及び 39.07±13.47 mg であった。Part B（12 mg/kg/h）での平均投与時間は 274.0±43.5 秒、平均投与量は 21.45±4.69 mg であり、Part C（4、8、及び 12 mg/kg/h）での平均投与時間は 376.8±70.5、267.6±30.0、及び 298.6±33.3 秒、平均投与量は 9.53±2.39、15.06±1.13、及び 20.88±3.45 mg、Part D（4 mg/kg/h）の平均投与時間は 275.4±51.0 秒、平均投与量は 9.94±2.26 mg であった。

なお、麻酔維持期の平均投与時間は、Part B 及び Part D において 167.00±81.27 分及び 229.58±151.28 分、麻酔維持期の平均投与量は、Part B 及び Part D において 164.23±104.43 mg 及

び 163.32±152.31 mg であった。

ONO-2745-05 及び ONO-2745-06 試験では、麻酔導入速度としてレミマゾラム 6 mg/kg/h 又は 12 mg/kg/h で投与を開始し、意識消失後はいずれも 1 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を開始し、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減することとした（上限 2 mg/kg/h）。

ONO-2745-05 試験の平均投与時間（平均値±標準偏差、以下同様）は、レミマゾラム導入速度 6 及び 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 202.2±103.3 分及び 190.0±87.8 分、平均投与量は 3.47±2.00 mg/kg 及び 3.47±2.05 mg/kg であった。

ONO-2745-06 試験の平均投与時間（平均値±標準偏差、以下同様）は、レミマゾラム導入速度 6 及び 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 238.4±104.2 分及び 238.9±118.1 分、平均投与量は 2.47±1.43 mg/kg 及び 2.53±1.30 mg/kg であった。（2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 参照）

(2) 外国人被験者における曝露

CNS7056-010 及び CNS7056-011 試験では、心臓手術患者を対象とし、麻酔導入速度としてレミマゾラム 6 mg/kg/h 又は 12 mg/kg/h（CNS7056-011 試験は 6 mg/kg/h のみ）で投与を開始し、意識消失後はいずれも 1～3 mg/kg/h の投与速度で静脈内持続投与を行い、被験者の全身状態を観察しながら適宜増減することとした。

CNS7056-010 試験の麻酔導入期の平均投与時間（平均値±標準偏差、以下同様）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び導入速度 12 mg/kg/h 群で 109.3±33.91 秒及び 112.0±34.87 秒、平均投与量は、14.918±7.6721 mg 及び 29.73±10.45 mg であった。

全体（麻酔導入期、麻酔維持期、及び回復期の合計）の平均投与時間及び平均投与量は、レミマゾラム併合群で 304.0±86.48 分及び 536.69±221.00 mg であった。

CNS7056-011 試験の麻酔導入期の平均投与時間及び平均投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は、197.2±115.73 秒及び 24.7±17.96 mg であった。

全体（麻酔導入期、麻酔維持期、及び回復期の合計）の平均投与時間及び平均投与量は、385.0±126.97 分及び 670.3±340.87 mg であった。（2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 参照）

2.5.5.4 安全性の結果

2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 国内 2 試験でのレミマゾラムの有害事象及び副作用

全身麻酔を施行する手術患者を対象に実施した国内 2 試験（ONO-2745-05 及び ONO-2745-06 試験）でレミマゾラムを投与した被験者 362 名で発現した有害事象及び副作用を併合し、MedDRA（Ver. 21.0J）を用いて集計した発現割合及び被験者数を表 2.7.4-17 に示す（2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 参照）。

発現割合が 10%以上の有害事象は、血圧低下 38.1%（138/362 名）、悪心 18.8%（68/362 名）、嘔吐 15.7%（57/362 名）、尿中血陽性 15.5%（56/362 名）、創合併症 13.5%（49/362 名）、及び発熱 10.5%（38/362 名）であった。

発現割合が 5%以上の副作用は、血圧低下 24.0%（87/362 名）、悪心 9.1%（33/362 名）、及び嘔吐 8.0%（29/362 名）であった。

対象が全身麻酔を施行する手術患者であったため、血圧低下、悪心、及び嘔吐が副作用として高頻度で発現したと考えられた。ベンゾジアゼピン系薬剤で発現することが知られている呼吸抑制、前向性健忘、精神神経症状（眠気、ふらつき・めまい、頭痛・頭重など）、依存性、刺激興

奮、錯乱などに関連する副作用として、レミマゾラム投与群で報告されたものは、譫妄 1.9%（7/362 名）、頭痛 1.1%（4/362 名）、不眠症 0.6%（2/362 名）、及び傾眠 0.3%（1/362 名）であった。全身麻酔を施行する手術患者において、これらの事象は臨床上大きな問題ではないと考えられた。

(2) レミマゾラムとプロポフォールにおける有害事象及び副作用の比較

1) 全身麻酔を施行する手術患者（日本人被験者）

ONO-2745-05 試験において、発現割合が 2%以上の有害事象の発現割合を表 2.7.4-15 に示す（2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象　参照）。

プロポフォール群と比較し、レミマゾラム群（導入速度 6 又は 12 mg/kg/h 群）において有害事象の発現割合が顕著に（10%以上）少なかった事象は、血圧低下及び注射部位疼痛であり、それぞれの発現割合は、血圧低下〔レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 34.0%（51/150 名）、12 mg/kg/h 群 32.7%（49/150 名）、プロポフォール群 58.7%（44/75 名）、以下同順〕、注射部位疼痛〔0%（0/150 名）、0%（0/150 名）、18.7%（14/75 名）〕であった。これら事象のうち治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象（副作用）は、注射部位疼痛〔レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 0%（0/150 名）、12 mg/kg/h 群 0%（0/150 名）、プロポフォール群 18.7%（14/75 名）、以下同順〕、血圧低下〔20.0%（30/150 名）、24.0%（36/150 名）、49.3%（37/75 名）〕であった。

プロポフォール群と比較し、レミマゾラム群（導入速度 6 又は 12 mg/kg/h 群）において有害事象の発現割合が顕著に（10%以上）多くみられた事象は、尿中血陽性〔レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 15.3%（23/150 名）、12 mg/kg/h 群 16.0%（24/150 名）、プロポフォール群 5.3%（4/75 名）〕であり、治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象（副作用）はなかった。

本治験ではオピオイド鎮痛薬（レミフェンタニル）を治験薬投与開始前から持続投与しているものの、脂溶性のプロポフォールは製剤に脂肪乳剤を使用しているため、注射部位疼痛（血管痛）が多く発現したと考えられた。

麻酔薬には循環抑制作用、心抑制作用を有するものや、自律神経系を介して影響するものがある。また、オピオイド鎮痛薬も血圧低下を引き起こすことが知られており、麻酔・鎮静薬、オピオイド鎮痛薬、及び筋弛緩薬を併用するバランス麻酔による全身麻酔では、血圧低下は一般的に起こるため、血圧低下の有害事象の発現割合が高かったと考えられた。プロポフォールと比較し、レミマゾラムは血圧低下の発現割合が低く、循環抑制作用が少ないことが示唆された。

2) 全身麻酔を施行する心臓手術患者（外国人被験者）

CNS7056-010 試験において、いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4-18 に示す（2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象　参照）。

レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール・セボフルラン群いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象のうち、プロポフォール・セボフルラン群と比較し、レミマゾラム併合群において有害事象の発現割合が顕著に（10%以上）少なかった事象は、心房細動及び貧血であり、それぞれの発現割合は、心房細動〔レミマゾラム併合群 21.0%（13/62 名）、プロポフォール・セボフルラン群 32.1%（9/28 名）、以下同順〕、貧血〔0.0%（0/62 名）、14.3%（4/28 名）〕であり、治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象（副作

用）はなかった。

レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール・セボフルラン群いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象のうち、プロポフォール・セボフルラン群と比較し、レミマゾラム併合群において有害事象の発現割合が顕著に（10%以上）多くみられた事象は、激越、処置による悪心、体液貯留、咳嗽、背部痛、及び血腫であり、それぞれの発現割合は、激越〔レミマゾラム併合群 50.0%（31/62 名）、プロポフォール・セボフルラン群 25.0%（7/28 名）、以下同順〕、処置による悪心〔50.0%（31/62 名）、35.7%（10/28 名）〕、体液貯留〔32.3%（20/62 名）、14.3%（4/28 名）〕、咳嗽〔30.6%（19/62 名）、10.7%（3/28 名）〕、背部痛〔16.1%（10/62 名）、3.6%（1/28 名）〕、血腫〔14.5%（9/62 名）、0.0%（0/28 名）〕であった。これら事象のうち治験薬との関連性が否定できないと判断された有害事象（副作用）は、激越〔レミマゾラム併合群 30.6%（19/62 名）、プロポフォール・セボフルラン群 17.9%（5/28 名）、以下同順〕、処置による悪心〔14.5%（9/62 名）、10.7%（3/28 名）〕であった。

2.5.5.4.2 重篤な有害事象

(1) 死亡

レミマゾラムの臨床的安全性の評価又は参考資料とした国内外計 16 試験いずれにおいても、死亡例は認められなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）及び全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外 2 試験（CNS7056-010 及び CNS7056-011 試験）で認められた重篤な有害事象を以下に示す（その他の重篤な有害事象の一覧は「2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象」、各事象の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ 死亡、その他の重篤な有害事象、及び他の重要な有害事象の項　参照）。

1) 日本人被験者

a) ONO-2745-03 試験（評価資料、資料番号：5.3.5.2-1）

重篤な有害事象は、Part C（Step C2）のレミマゾラム導入速度 8 mg/kg/h 群の 1 名（20.0%）に 2 件（播種性血管内凝固及び出血）認められたが、薬剤処置により軽快した。いずれも手術に起因する事象と考えられ、治験薬との関連性は否定された。Part A、Part B、Part C のその他の Step 及び Part D において重篤な有害事象は認められなかった。

b) ONO-2745-05 試験（評価資料、資料番号：5.3.5.1-1）

重篤な有害事象は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群の 2 名（1.3%）に処置後出血が認められたが、処置により回復した。いずれも治験薬との関連性は否定された。

c) ONO-2745-06 試験（評価資料、資料番号：5.3.5.2-2）

重篤な有害事象は認められなかった。

2) 外国人被験者

a) CNS7056-010 試験（参考資料、資料番号：5.3.5.1-2）

重篤な有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 26.5%（9/34 名）、導入速度 12 mg/kg/h 群 28.6%（8/28 名）、プロポフォール・セボフルラン群 25.0%（7/28 名）であった。このうち、2 件の重篤な有害事象（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群：譫妄、プロポフォール・セボフルラン群：一過性精神病）は、治験薬との関連性が否定できないと判断された。

b) CNS7056-011 試験（参考資料、資料番号：5.3.5.1-3）

重篤な有害事象の発現割合は、レミマゾラム群では 16.7%（3/18 名）であった。このうち、1 名（5.6%）に発現した譫妄は、治験薬との関連性が否定できないと判断された。

2.5.5.4.3 その他の重要な有害事象

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）及び全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外 2 試験（CNS7056-010 及び CNS7056-011 試験）で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に示す。

(1) 日本人被験者

ONO-2745-03 試験において認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、Part D（高齢者）の 1 名に 1 件（血圧上昇）であった。本事象は薬剤処置（ペルジピン）により消失した。本事象は鎮痛コントロール不良による影響と考えられ、治験薬との関連性は否定された。ONO-2745-03 試験の Part A、Part B、及び Part C、ONO-2745-05 試験及び ONO-2745-06 試験において、治験薬投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象　参照）。

(2) 外国人被験者

CNS7056-010 試験において認められた治験薬投与中止に至った有害事象は、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の 1 名（有害事象名：血胸、重篤性：重篤、治験薬との関連性：なし、転帰：回復）であった。CNS7056-011 試験において、治験薬投与中止に至った有害事象の発現はなかった（2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象　参照）。

2.5.5.4.4 注射剤特有の有害事象

レミマゾラムは静脈内投与であることから、全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）では、治験薬投与部位反応に関する有害事象について検討した。

ONO-2745-03 試験で治験薬投与部位に発現した有害事象は、Part B（非高齢者）において腫脹及び硬結が 1 名に各 1 件（3.3%）、紅斑が 1 名に 1 件（3.3%）認められたが、重症度はいずれも軽度であった。このうち、治験薬との関連性を否定できない有害事象（副作用）は紅斑のみであった。

ONO-2745-05 試験で治験薬投与部位に発現した有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群で共に 0.7%（1/150 名）、プロポフォール群で 20.0%（15/75 名）であった。有害事象の内訳は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群では軽度の注射部位静脈炎が 1 名に 1 件、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群では軽度の注射部位血腫が 1 名に 1 件のみであったのに対し、プロポフォール群では、注射部位疼痛が 14 名に 14 件（軽度 13 件、中等度 1 件）、軽度の注射部位紅斑が 1 名に 1 件にみられた。これら治験薬投与部位に関する有害事

象は、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群での注射部位血腫 1 件を除き、全て治験薬との関連性を否定できないと判断された。

なお、ONO-2745-06 試験において治験薬投与部位に発現した有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.7.2 治験薬投与部位反応に関する有害事象　参照）。

2.5.5.4.5　　臨床検査値の評価

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）及び全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象にした海外 2 試験（CNS7056-010 及び CNS7056-011 試験）においても、レミマゾラムを投与された被験者では、重篤な有害事象と判断された臨床検査値異常はなく、医学的に重大な影響をもたらす可能性のある臨床検査所見はみられなかった（2.7.4.3 臨床検査値の評価　参照）。

2.5.5.4.6　　バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

(1)　血圧

1)　日本人被験者

ONO-2745-03 試験において、麻酔導入期の安全性を検討した Part A（非高齢者）及び Part C（高齢者）のいずれの用量群においてもレミマゾラムの投与開始から意識消失後 2 分にかけて収縮期血圧及び拡張期血圧が低下したが、血圧の低下幅に用量依存性はみられなかった。

麻酔導入～麻酔維持期までを検討した Part B（非高齢者）及び Part D（高齢者）においても麻酔導入期の Part A（非高齢者）及び Part C（高齢者）と同様に、収縮期血圧及び拡張期血圧が投与開始から意識消失後 2 分にかけて低下した。その後、麻酔維持期の収縮期血圧及び拡張期血圧は低下した状態で安定して推移し、レミマゾラムの投与終了後にレミマゾラム投与前の状態に回復する傾向を示した。

ONO-2745-05 試験において、レミマゾラム群（導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群）及びプロポフォール群のいずれの被験者も治験薬投与開始に伴い収縮期血圧及び拡張期血圧が低下し、投与終了後は速やかに回復した。レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移はおおむね類似していた。麻酔維持期及び治験薬投与終了後の収縮期血圧及び拡張期血圧はプロポフォール群ではレミマゾラム群より低値を推移していた。投与前からの血圧の低下幅は、プロポフォール群と比較してレミマゾラム群で小さかった。昇圧剤使用「あり」の被験者の割合は、プロポフォール群（64.0%）と比較してレミマゾラム群（導入速度 6 mg/kg/h 及び導入速度 12 mg/kg/h 群）（40.0%、42.7%）の方が低かった。本治験の結果より、レミマゾラムはプロポフォールより循環動態の安定性に優れていることが示唆された。

ONO-2745-06 試験においても、ONO-2745-05 試験と同様にレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群のいずれの被験者も投与開始に伴い収縮期血圧及び拡張期血圧が低下し、投与終了後は速やかに回復した。また、両投与群の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移もおおむね類似していた。（2.7.4.4.1 血圧　参照）

2)　外国人被験者

CNS7056-010 試験において、収縮期血圧（平均値）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群、及びプロポフォール・セボフルラン群の 3 つの投与群いずれにおいてもスクリーニング、PACU 又は ICU 退室から通常病棟に移った初日（Follow-up I）を通じて低下した。この

低下は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で最も大きく、次いでプロポフォール・セボフルラン群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up I 終了から退院までの期間（Follow-up II）では、全ての投与群で収縮期血圧（平均値）の低下傾向は軽減されたが、スクリーニング時のレベルには復しなかった。いずれの投与群においても、スクリーニングから Follow-up I にかけて拡張期血圧（平均値）は低下した。この低下は、プロポフォール・セボフルラン群で最も大きく、次いでレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群の順であった。Follow-up II では、全ての投与群で拡張期血圧（平均値）の低下傾向は軽減され、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及びプロポフォール・セボフルラン群ではスクリーニング時のレベルに復した。昇圧剤の使用については、治験薬投与開始時から PiCCO 測定終了時までに使用したノルエピネフリンの総投与量（中央値）は、レミマゾラム併合群で 6.841 μg/kg、プロポフォール・セボフルラン群で 12.181 μg/kg であり、ノルエピネフリンの使用期間（中央値）は、レミマゾラム併合群で 198 分、プロポフォール・セボフルラン群で 267 分であり、プロポフォール・セボフルラン群はレミマゾラム併合群よりノルエピネフリンの総投与量が多く、使用時間も長い傾向を示した。

CNS7056-011 試験において、麻酔導入時の平均動脈圧のベースラインから 30%超の低下は、レミマゾラム群の 1/18 名（5.6%）に認められた（プロポフォール群発現なし）。麻酔導入時の心拍数が 50 bpm 未満となった被験者はいずれの投与群でもみられなかった。（2.7.4.4.1 血圧　参照）

以上より、血圧の推移、昇圧剤の使用状況などの血圧に関するデータから、レミマゾラムはプロポフォールと比較して、より良好で安定した血行動態を示した。レミマゾラムは循環抑制作用が少ないことが期待され、特に循環動態が不安定になりやすい患者、心疾患のある患者、重症患者、高齢者などに対して有用であることが示唆された。術中の血圧低下は非心臓手術後の心筋傷害及び急性腎障害との関連性が知られており [21]、レミマゾラムは血圧低下を起こしにくいことから、心筋及び腎臓への負荷軽減も期待される。

(2)　心拍数又は脈拍数

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）においても、全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象にした海外 2 試験（CNS7056-010 及び CNS7056-011 試験）においても、特筆すべき意義のある心拍数又は脈拍数の大きな変動は認められなかった。（2.7.4.4.2 脈拍数/心拍数　参照）

(3)　体温

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）においても、全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象にした海外試験（CNS7056-010 試験）においても、特筆すべき意義のある体温の大きな変動は認められなかった。（2.7.4.4.4 体温　参照）

(4)　心電図検査

1)　日本人被験者

a)　ONO-2745-03 試験（評価資料、資料番号：5.3.5.2-1）

いずれの Part 及び Step においても、治験薬投与前から気管挿管直後（Part A 及び Part C）又は退室が可能と判断されるまで（Part B 及び Part D）のモニター心電図の異常を認める被験者はいなかった。

治験薬投与前、手術終了後、又は治験中止時の 12 誘導心電図の異常に関する有害事象は Part A の Step A2（レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h）で右脚ブロックが 1 名、A4（レミマゾラム導入速度 30 mg/kg/h）で第一度房室ブロックが 1 名に認められたが、いずれも軽度であった。また、いずれの事象も全身麻酔直後には多くみられる症候であり、治験薬との関連性は否定された。（2.7.4.4.5 心電図検査　参照）

b)　ONO-2745-05 試験（評価資料、資料番号：5.3.5.1-1）

手術室入室時から退室が可能と判断されるまでのモニター心電図について、臨床的に意義のある異常を認める被験者はいなかった。

治験薬投与前、治験薬投与終了後 24 時間、治験中止時の 12 誘導心電図の異常に関する有害事象は、第二度房室ブロック（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 0 名、導入速度 12 mg/kg/h 群 1 名、及びプロポフォール群 0 名、以下同順）、徐脈（2 名、4 名、1 名）、洞性徐脈（1 名、1 名、0 名）、頻脈（1 名、2 名、0 名）、心室性期外収縮（1 名、1 名、0 名）、及び心電図 ST 部分上昇（0 名、1 名、0 名）が認められたが、重症度が高度の有害事象はなかった。（2.7.4.4.5 心電図検査　参照）

c)　ONO-2745-06 試験（評価資料、資料番号：5.3.5.2-2）

手術室入室時から退室が可能と判断されるまでのモニター心電図について、臨床的に意義のある異常を認める被験者はいなかった。

治験薬投与前、治験薬投与終了後 24 時間、治験中止時の 12 誘導心電図の異常に関する有害事象は、不整脈（レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 1 名、導入速度 12 mg/kg/h 群 0 名、以下同順）、心房細動（0 名、1 名）、徐脈（1 名、1 名）、上室性頻脈（0 名、2 名）、頻脈（1 名、0 名）、心電図 ST 部分下降（0 名、1 名）、及び心電図 PQ 間隔延長（1 名、1 名）が認められたが、重症度は心房細動及び徐脈の各 1 名のみが中等度で、他は全て軽度であった。（2.7.4.4.5 心電図検査　参照）

2)　外国人被験者

a)　CNS7056-010 試験（参考資料、資料番号：5.3.5.1-2）

心電図検査において、麻酔導入前は正常であったが、各被験者の C_{max} 時において臨床的に意義のある異常（Abnormal CS）及び臨床的に意義のない異常（Abnormal NCS）を示した被験者割合は、いずれもプロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム併合群で高かった。また、麻酔導入前は正常であったが、Follow-up I 及び Follow-up II では、Abnormal NCS を示した被験者割合は、プロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び導入速度 12 mg/kg/h 群で低かった。

PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、及び QTcF 間隔（各平均値）に麻酔導入前から C_{max} までにいずれの投与群においても意義のある変化はなかった。QTc 延長はプロポフォール・セボフルラン群よりレミマゾラム群において、より顕著にみられたが、レミマゾラム併合群とプロポフォール・セボフルラン群における心電図パラメータへの直接的な影響は特定で

きなかった。（2.7.4.4.5 心電図検査　参照）

b)　CNS7056-011 試験（参考資料、資料番号：5.3.5.1-3）

心電図検査において、レミマゾラム群の 18 名中 1 名（5.6%）で、スクリーニング時に臨床的に意義のない心電図所見が認められたが、Follow up 時に臨床的に意義のある所見が認められた。プロポフォール群では、スクリーニング時及び Follow up 時のいずれの時点でも臨床的に意義のある心電図所見は認められなかった。（2.7.4.4.5 心電図検査　参照）

2.5.5.5　安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の検討

2.5.5.5.1　内因性要因

内因性要因として、国内試験の ONO-2745-05 及び ONO-2745-06 試験において、年齢、BMI、及び ASA 分類を検討した。また、海外試験の ONO-2745IVU007 試験において慢性肝機能障害患者と健康成人、CNS7056-012 試験において ESRD と腎機能正常者を比較して検討した。（2.7.4.5.1 内因性要因　参照）

(1)　年齢

1)　ONO-2745-05 試験

非高齢者（64 歳以下）及び高齢者（65 歳以上）のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 80.4%（74/92 名）及び 91.4%（53/58 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 74.2%（69/93 名）及び 91.2%（52/57 名）、及びプロポフォール群で 76.6%（36/47 名）及び 96.4%（27/28 名）、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 35.9%（33/92 名）及び 44.8%（26/58 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 31.2%（29/93 名）及び 61.4%（35/57 名）、及びプロポフォール群で 48.9%（23/47 名）及び 82.1%（23/28 名）であった。

いずれの投与群においても、非高齢者と比較して高齢者で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。

2)　ONO-2745-06 試験

非高齢者（64 歳以下）及び高齢者（65 歳以上）のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 100.0%（5/5 名）及び 88.5%（23/26 名）、及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 100.0%（6/6 名）及び 88.0%（22/25 名）、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 40.0%（2/5 名）及び 46.2%（12/26 名）、及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 33.3%（2/6 名）及び 60.0%（15/25 名）であった。

有害事象及び副作用の発現割合に関して、年齢に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

ASA 分類 III 以上を対象とした ONO-2745-06 試験では年齢に応じた特徴的な傾向は認められなかったが、ASA 分類 I 又は II を対象とした ONO-2745-05 試験では非高齢者（64 歳以下）と比較して高齢者（65 歳以上）で副作用の発現割合が高い傾向が認められており、一般に高齢者では、肝、腎機能などの生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい可能性があるため、投与に際して注意する必要があると考えられた。

(2) BMI

ONO-2734-05 及び ONO-2745-06 試験において、BMI が 25 kg/m^2 以下あるいは 25 kg/m^2 を超えるサブグループ別の有害事象及び副作用の発現割合に関して、BMI に応じた特徴的な傾向は認められなかった。

(3) ASA 分類

ONO-2745-05 試験における ASA 分類 I 及び ASA 分類 II のサブグループ別の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 80.6%（58/72 名）及び 88.5%（69/78 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 79.7%（59/74 名）及び 81.6%（62/76 名）、及びプロポフォール群で 78.4%（29/37 名）及び 89.5%（34/38 名）、副作用の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 33.3%（24/72 名）及び 44.9%（35/78 名）、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 37.8%（28/74 名）及び 47.4%（36/76 名）、及びプロポフォール群で 56.8%（21/37 名）及び 65.8%（25/38 名）であった。

ONO-2745-06 試験における ASA 分類 III の有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 90.3%（28/31 名）、及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 90.3%（28/31 名）、副作用の発現割合はレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 45.2%（14/31 名）、及びレミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群で 54.8%（17/31 名）であった。

本治験に組み入れられた ASA 分類 IV 又は V の被験者はいなかった。

ASA 分類が高くなるほど有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。ASA 分類に基づく全身状態の悪い患者（ASA 分類 III 以上の患者）への投与に際しては、副作用の発現に特に注意する必要があると考えられた。

(4) 肝機能

ONO-2745IVU007 試験では、慢性肝機能障害患者を対象とし、レミマゾラム 0.1 mg/kg を 1 分間静脈内単回投与したときの PK 及び安全性を健康成人と比較した。

有害事象の発現割合は、全体で 40%（8 名 11 件）であり、中等度肝機能障害患者群 50.0%（4/8 名）又は重度肝機能障害患者群 66.7%（2/3 名）は健康成人群 22.2%（2/9 名）よりも高かった。有害事象の重症度はほとんどが軽度であったが、中等度が 2 件（そう痒症及び注射部位血腫の各 1 件）報告された。発現割合が最も高かった有害事象は、注入部位血腫及び低酸素症であった。全ての有害事象は治験終了時までに回復した。

健康成人群では、治験薬との関連性が否定できない有害事象はなかった。

最も多く認められた治験薬との関連性が否定できない有害事象は、低酸素症 2 名（中等度肝機能障害患者群 1 名、高度肝機能障害患者群 1 名）であり、注目すべき有害事象として報告された。重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、及び死亡は認められなかった。

重度の肝機能障害のある患者への投与に際しては、副作用の発現に特に注意する必要があると考えられた。

(5) 腎機能

CNS7056-012 試験では、血液透析不要な ESRD を対象とし、レミマゾラム 1.5 mg を単回静脈内急速投与し、PK 及び安全性を腎機能正常者と比較した。

有害事象の発現割合は、ESRD 群で 63.6%（7/11 名）及び腎機能正常者群で 41.7%（5/12 名）

であった。発現した全ての有害事象は SOC「臨床検査」に分類され、血圧又は心拍数に関する事象であった。また、重症度はいずれも軽度であり、治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象、重度の有害事象、及び死亡は認められなかった。

個々の有害事象の発現割合について、ESRD 群と腎機能正常者群で一定の傾向は認められず、腎機能障害患者に対してレミマゾラムの用量調整の必要性はないと考えられた。

2.5.5.5.2 外因性要因

外因性要因として、国内試験の ONO-2734-05 及び ONO-2745-06 試験において、気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無、麻酔導入時のレミフェンタニルの投与量、治験薬の投与時間、及び治験薬の投与量を検討した（2.7.4.5.2 外因性要因　参照）。

いずれの試験においても、気管挿管完了後の局所麻酔併用の有無、麻酔導入時のレミフェンタニルの投与量、治験薬の投与時間、及び治験薬の投与量と有害事象及び副作用の発現割合の間に特徴的な傾向は認められなかった。

2.5.5.6 長時間投与時の安全性

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）及び国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）の全症例（362 名）のうち、レミマゾラムの投与時間が 240 分以上の長時間であった被験者は、各試験で 84 名及び 32 名であった。

これら投与時間が 240 分以上の被験者と 240 分未満の被験者の有害事象及び副作用の発現割合に特徴的な傾向は認められず、レミマゾラムの長時間投与による特筆すべき安全性上の問題は認められなかった。

本申請の効能・効果とは異なるが、集中治療において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の日本人患者を対象とした国内第 II 相試験（ONO-2745-04 試験）において、レミマゾラムを 24 時間以上投与された被験者（長時間投与例）は 7 名であった。レミマゾラムを 0.1 mg/kg/h（L 群）、0.25 mg/kg/h（M 群）又は 0.5 mg/kg/h（H 群）のいずれかの投与開始速度で静脈内持続投与し、人工呼吸管理が必要なくなるまで又は 7 日間のいずれか短い期間の、有効性、安全性、及び PK を検討した。

長時間投与例 7 名（L 群：1 名、M 群：4 名、H 群：2 名）の被験者において、投与開始後 24 時間以降の血漿中レミマゾラム濃度が徐々に上昇する傾向が認められた。これら個々の被験者の血漿中レミマゾラム C_{max} はそれぞれ 959、1000、1900、2170、2340、2860、及び 7970 ng/mL であり、いずれも第 I 相試験から得られた血漿中レミマゾラムのクリアランスから想定される血漿中レミマゾラム濃度を上回った。また、長時間投与例では有効性の解析対象が 3 名のみであったが、レミマゾラム投与終了から覚醒までの時間の中央値（最小値～最大値）は 270.0（160～510）分であり、投与時間 24 時間未満の被験者の中央値（最小値～最大値）である 17.0（3～60）分より長かった。また、麻酔からの覚醒遅延の有害事象が M 群の 2 名、H 群の 1 名に認められたが、いずれも無処置あるいは拮抗薬（フルマゼニル）の投与により回復し、治験薬との関連性は否定できないと判断した。

これらの長時間投与例について、重大な副作用は発現しなかった（2.7.4.5.6 長時間投与　参照）。

2.5.5.7 過量投与、依存性、乱用を誘発する可能性、及び反跳現象

本申請の評価資料としたいずれの臨床試験においても、過量投与はなかった。

嗜好性中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人健康成人を対象とし、Drug Liking VAS を主要評価項目として、レミマゾラムの乱用可能性をプラセボ及びミダゾラムと比較して検討した臨床薬理試験（CNS7056-014 試験）を実施した。

その結果、レミマゾラムの乱用可能性はプラセボと比較して高いものの、長年に渡り臨床の場で広く使用されている鎮静薬であるミダゾラムと同程度であることが示唆された（2.7.2.2.2.5 レミマゾラムの乱用可能性を検討した試験、2.7.2.3.2.3 乱用可能性　参照）。以上より、他のベンゾジアゼピン系薬剤と同様、レミマゾラムは薬物依存性を有することが示されたため、不適正使用（投薬過誤、偶発的曝露、薬物乱用等）に注意する必要があると考えられた（2.7.4.5.8 薬物乱用　参照）。

レミマゾラムの離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない。本申請の評価資料としたいずれの臨床試験においても、離脱症状及び反跳現象を示唆する有害事象は報告されなかった（2.7.4.5.9 離脱症状及び反跳現象　参照）。

2.5.5.8 世界における市販後使用経験

レミマゾラムは国内及び海外のいずれにおいても市販されていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

レミマゾラムは、新規のベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬であり、現在、臨床の場で広く使用されているベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬であるミダゾラムよりも迅速に麻酔導入ができ、迅速に麻酔から回復するように設計された。また、本剤は、レミフェンタニルのように、エステラーゼによって速やかに不活性代謝物 CNS7054（ONO-IN-252）に分解されるため、作用持続時間が短いという特徴を有している。

国内外で実施した非臨床及び臨床試験の成績に基づく本剤のベネフィットとリスクを以下に示す。

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 本剤は全身麻酔を施行する手術患者に対してプロポフォールに劣らない全身麻酔薬としての機能を示す。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、全身麻酔に求められる要素である「術中覚醒・記憶がない」、「鎮静作用に対する救済処置を必要としない」、及び「体動がない」の 3 指標から構成した「全身麻酔薬としての機能」を、レミマゾラム投与群（レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群）及びプロポフォール投与群において評価したが、両投与群共にこれら指標を全て満たし、全群で 100%であり、レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群のプロポフォール群に対する非劣性が検証された（表 2.5-14）。

表 2.5-14 「全身麻酔薬としての機能」に関する有効率（ONO-2745-05 試験）

解析対象集団：FAS

試験名	ONO-2745-05 試験		
手術	全身麻酔を施行する手術患者		
ASA 分類	I 又は II		
投与群	レミマゾラム		プロポフォール群
	6 mg/kg/h 群	12 mg/kg/h 群	
対象者数	150	150	75
有効者数	150 (100.0)	150 (100.0)	75 (100.0)
差及び差の 95%信頼区間 a)	12 vs プロポフォール 6 vs プロポフォール 12 vs 6		-[-,-] -[-,-] -[-,-]

（ ）内は割合（%）を示す。

a) Wilson の方法を用いた。

〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 11.2-1、表 11.4.1.1-1〕

(2) 本剤は血圧低下を起こしにくいため、特に循環動態が不安定になりやすい患者、心疾患のある患者、重症患者、高齢者などに対して有用である。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）におけるレミマゾラム群（レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群及び 6 mg/kg/h 群）及びプロポフォール群における血圧の推移を図 2.5-2 に示す。

収縮期血圧が 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満を維持できた時点の総時点に対する割合が 90%以上であった被験者割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群で 72.7%（109/150 名）、12 mg/kg/h 群で 70.7%（106/150 名）、プロポフォール群で 50.7%（38/75 名）であり、プロポフォール群と比較し、レミマゾラム群（導入速度 6 及び 12 mg/kg/h 群）で高かった。

また、血圧低下の副作用発現割合は、プロポフォール群〔50.7%（38/75 名）〕と比較し、レミマゾラム群〔導入速度 6 mg/kg/h 群：21.3%（32/150 名）、12 mg/kg/h 群：26.0%（39/150 名）〕の方が有意に低かった（χ^2 検定、p<0.0001、p=0.0002）。

以上より、レミマゾラムは血圧低下を起こしにくいため、特に循環動態が不安定になりやすい患者、心疾患のある患者、重症患者、高齢者などに対して有用であることが示唆された。また、術中の血圧低下は非心臓手術後の心筋傷害及び急性腎障害との関連性が知られており[21]、レミマゾラムは血圧低下を起こしにくいことから、心筋及び腎臓への負荷軽減も期待される。

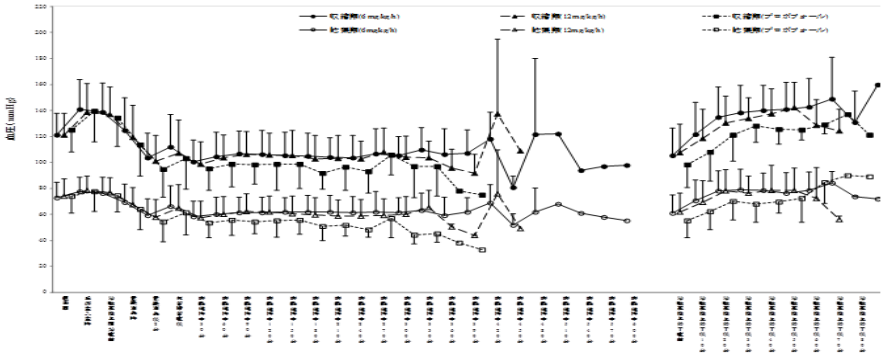


図 2.5-2　血圧の推移（平均値、標準偏差）（ONO-2745-05 試験）
解析対象集団：安全性解析対象集団
〔引用：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］図 12.5.1.1-1〕

(3)　投与時の注射部位反応が少ない。

国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）における投与部位に関する有害事象の発現割合は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群、12 mg/kg/h 群共に 0.7%（1/150 名）であったが、プロポフォール群では 20.0%（15/75 名）であった（表 2.5-15）。

また、国内外の他の臨床試験においてもレミマゾラム投与部位に関する有害事象はほとんどみられなかった。

以上より、プロポフォールで臨床上問題となっている注射部位疼痛（血管痛）は、レミマゾラムではほとんど引き起こされず、投与時の注射部位反応が少ないと考えられた。

表 2.5-15　治験薬投与部位に該当すると判断された有害事象（ONO-2745-05 試験）
解析対象集団：安全性解析対象集団

	レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群	レミマゾラム導入速度 12 mg/kg/h 群	プロポフォール群
対象者数	150	150	75
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0.7%）	1（0.7%）	15（20.0%）
注射部位紅斑	0	0	1（1.3%）
注射部位血腫	0	1（0.7%）	0
注射部位疼痛	0	0	14（18.7%）
注射部位静脈炎	1（0.7%）	0	0

〔改変：治験総括報告書［ONO-2745-05 試験（5.3.5.1-1）］表 14.3-24〕

(4) 本剤はフルマゼニルによって拮抗される。

大腸内視鏡検査を施行する外国人健康成人を対象とした第 I 相反復静脈内急速投与試験（CNS7056-002 試験）において、レミマゾラム 0.25 mg/kg を 1 分間かけて静脈内投与し、鎮静 3 分後に 0.5 mg のフルマゼニル又はプラセボを投与したとき、完全覚醒までの時間（平均値）は、プラセボでは 16.8 分に対し、フルマゼニルでは 1.8 分に短縮され、フルマゼニルのレミマゾラムに対する拮抗作用が確認された。

また、全身麻酔患者を対象に実施した国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）では、レミマゾラム投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められなかった場合又は緊急時、フルマゼニル投与を可とした。

その結果、国内後期第 II 相/第 III 相試験（ONO-2745-05 試験）では、レミマゾラム投与終了後 30 分以上経過しても開眼が認められなかったレミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群 14 名中 10 名及び 12 mg/kg/h 群 13 名中 7 名に対してフルマゼニルが投与され、1 回目のフルマゼニル投与から開眼までの時間（平均値）は、レミマゾラム導入速度 6 mg/kg/h 群及び 12 mg/kg/h 群でそれぞれ 1.8 分及び 0.9 分であり、レミマゾラムはフルマゼニルにより拮抗され、速やかに覚醒することが示された。

また、国内前期第 II 相試験（ONO-2745-03 試験）では 5 名、国内一般臨床試験（ONO-2745-06 試験）では 2 名にフルマゼニルが投与されたが、いずれの試験においてもフルマゼニルの投与後速やかに覚醒し、覚醒後の再鎮静は報告されなかった。

以上より、本剤はフルマゼニルによって拮抗されることが示された。

(5) プロポフォール注入症候群（PRIS）のような副作用の報告がない。

プロポフォールは、鎮静作用の持続が短く、調節性に優れ、深い鎮静レベルを維持できるという特徴から頻用されているが、安全性上の問題点が指摘されており、PRIS と呼ばれる筋融解、代謝アシドーシス、心不全、不整脈などの全身症状の発現が報告されている[22)]。

全身麻酔を施行する手術患者を対象にした国内 3 試験（ONO-2745-03、ONO-2745-05、及び ONO-2745-06 試験）及び全身麻酔を施行する心臓手術患者を対象とした海外 2 試験（CNS7056-010 及び CNS7056-011 試験）において、レミマゾラムは、PRIS に類似した重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

(6) 臨床上問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。

薬物動態学的相互作用を検討した *in vitro* 試験の結果、レミマゾラムの代謝に CYP は寄与しておらず、主に肝臓の CES1 によって加水分解されることから他剤と薬物動態学的相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。また、薬力学的薬物相互作用を検討した結果、レミマゾラムとオピオイド鎮痛薬又は麻酔薬・鎮静薬との併用投与により、レミマゾラムの麻酔・鎮静作用が増強される可能性があることが示された。

現代の全身麻酔は、意識を消失させる麻酔・鎮静薬、痛みのコントロールを行う鎮痛薬、更に体動を抑える筋弛緩薬の 3 種類の薬剤を投与するバランス麻酔で行われており、全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内試験においては、国内で広く使用されているオピオイド鎮痛薬であるレミフェンタニル及び筋弛緩薬であるロクロニウム併用下で麻酔・鎮静薬の治験薬としてレミマゾラムの投与を行った。すなわち、全身麻酔を施行する手術患者を対象とした国内試験における本剤の有効性及び安全性にはこれら薬剤の併用による影響は既に含まれている。オピオイド

鎮痛薬及び麻酔薬・鎮静薬を除く、他剤との併用時にレミマゾラムの用量を調節する必要性はないと考えられた。

2.5.6.2 リスク

(1) 覚醒遅延が起こる可能性がある。

本申請の効能・効果とは異なるが、集中治療において人工呼吸中に鎮静が必要な手術後の日本人患者を対象とした国内第 II 相試験（ONO-2745-04 試験）において、本剤を 24 時間以上持続投与した被験者（長時間投与例）に、投与開始後 24 時間以降の血漿中レミマゾラム濃度が徐々に上昇する傾向が認められた。

これら長時間投与例 7 名において、血漿中レミマゾラムの C_{max}（最小値～最大値）は 959～7970 ng/mL であり、いずれも第 I 相試験から得られた血漿中レミマゾラムクリアランスから想定される血漿中レミマゾラム濃度を上回った。長時間投与例では有効性の解析対象が 3 名のみであったが、治験薬投与終了から覚醒までの時間の中央値（最小値～最大値）は 270.0（160～510）分であり、投与時間 24 時間未満の被験者の中央値（最小値～最大値）である 17.0（3～60）分より長かった。また、長時間投与例 7 名中 3 名において麻酔からの覚醒遅延の有害事象を認めたが、いずれも無処置あるいは拮抗薬（フルマゼニル）の投与により回復し、治験薬との関連性は否定できないと判断された。

ただし、これら長時間持続投与例について、重大な副作用が発現したとの情報はなかったことに加え、持続投与時間の長短に関わらず、覚醒遅延が起こる可能性もあることから、長時間投与時の安全性に関する特別な注意喚起は必要ないと判断した。全身麻酔を施行する手術患者とは全身状態などが異なるものの、全身麻酔においても同様の事象が起こる可能性は否定できないため、重大な副作用の項において覚醒遅延の注意喚起を行い、また、臨床使用に基づく情報の項に「集中治療における鎮静に対する臨床試験において本剤を 24 時間以上持続投与した患者で血中濃度の上昇及び覚醒遅延がみられた。」として情報提供を行うこととした。

2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価

現在、全身麻酔を目的に使用されている静脈麻酔薬は、血圧低下などの循環抑制、心抑制、注射部位疼痛（血管痛）、麻酔・鎮静作用の調節性、拮抗剤の存在などにおいて、それぞれ利点と問題点を有しており、それぞれの利点を維持しつつ、問題点を改善した新たな薬剤が求められている。

プロポフォールは鎮静作用の調節性に優れ、全身麻酔時に静脈内投与で使用される鎮静薬として頻用されているが、レミマゾラム導入速度 6 及び 12 mg/kg/h は、プロポフォールに劣らない全身麻酔薬としての機能が検証された。安全性においては、プロポフォールで認められる血圧低下及び注射部位反応は、レミマゾラムでは少ないことが示された。また、レミマゾラムでは、プロポフォールの安全性で問題となる致死性合併症である PRIS に類似する副作用は認めず、レミマゾラムの優れた安全性及び忍容性が示された。レミマゾラムは血圧低下を起こしにくいため、特に循環動態が不安定になりやすい患者、心疾患のある患者、重症患者、高齢者などに対して有用であると考えられた。レミマゾラムの国内外で実施した臨床薬理試験からは、レミマゾラムによる鎮静作用は投与後、速やかに得られ、ミダゾラム（0.075 mg/kg）との比較においては、投与終了後の鎮静からの回復も速やかであった。一方、ミダゾラムの利点である拮抗薬の存在は、レミマゾラムにおいても存在し、レミマゾラムもフルマゼニルにより拮抗された。

以上より、レミマゾラムは、高齢者や循環動態が不安定な患者も含め、全身麻酔を施行する幅広い患者に対して安全かつ有効で持続投与が可能な静脈麻酔薬として、医療現場に新たな選択肢を提供することができると考えられた。

2.5.7 参考文献

1) 恒吉 勇男. 麻酔の基本的考え方と新しい麻酔薬. 宮崎医学会誌. 2009;33:7-13. （5.4-1）
2) 日本麻酔科学会・周術期管理チーム委員会（編）. 周術期管理チームテキスト第 3 版. II 静脈麻酔薬. 公益社団法人日本麻酔科学会; 2016.8.10. p. 511-2. （5.4-2）
3) 中島 芳樹、佐藤 重仁. 全身麻酔の実際. 外科治療. 2002;87(2):125-33. （5.4-3）
4) 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン. 第 3 版第 4 訂. III 静脈関連薬. 2015.3.13. p.86-98.（5.4-4）
5) Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. Anesth Analg. 1993 Oct;77(4 Suppl):S21-9. （5.4-5）
6) Kasaba T, Kondou O, Yoshimura Y, Watanabe Y, Takasaki M. Haemodynamic effects of induction of general anaesthesia with propofol during epidural anaesthesia. Can J Anaesth. 1998 Nov;45(11):1061-5. （5.4-6）
7) Michelsen I, Helbo-Hansen HS, Køhler F, Lorenzen AG, Rydlund E, Bentzon MW. Prophylactic ephedrine attenuates the hemodynamic response to propofol in elderly female patients. Anesth Analg. 1998 Mar;86(3):477-81. （5.4-7）
8) Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. Anesthesiology. 1993 Jan;78(1):100-8. （5.4-8）
9) Euasobhon P, Dej-Arkom S, Siriussawakul A, Muangman S, Sriraj W, Pattanittum P, et al. Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of anaesthesia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 18;2:CD007874. （5.4-9）
10) 山蔭 道明、山本 浩貴、並木 昭義. 2 種のプロポフォール製剤における微生物増殖試験. 日臨麻会誌. 2005 Mar;25(2):154-61. （5.4-10）
11) 1%プロポフォール注「マルイシ」＜後発品＞よくある質問（Q&A）. （5.4-11）
http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/question-many-answer_166_4.html（accessed 2018-7-12）
12) 小板橋 俊哉. レミフェンタニル麻酔の効用と副作用対策. 日臨麻会誌. 2009;29(4):455-66.（5.4-12）
13) Park JW, Park ES, Chi SC, Kil HY, Lee KH. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. Anesth Analg. 2003 Sep;97(3):769-71. （5.4-13）
14) 門口 直仁、田中 聡、宮本 典文、山本 創一、喜多村 泰輔. 救急・集中治療領域におけるプロポフォール注射液投与による静脈炎発生の調査. 日臨救医誌 (JJSEM) . 2015;18:715-9.（5.4-14）
15) Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. Crit Care. 2009;13(5):R169. （5.4-15）
16) Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. Crit Care Res Pract. 2015;2015:260385. （5.4-16）
17) Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology. 1992 Mar;76(3):334-41. （5.4-17）
18) 渋谷 欣一、小松 徹（編）. バランス麻酔: 最近の進歩-エンドポイント指向型バランス麻酔-.

改訂第 2 版. 克誠堂出版; 2005.9.15. p. 21-4.（5.4-18）

19) Wiltshire HR, Kilpatrick GJ, Tilbrook GS, Borkett KM. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056): Part II. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation. Anesth Analg. 2012 Aug;115(2):284-96. （5.4-19）

20) Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, et al. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. Anesth Analg. 2004 Sep;99(3):833-9. （5.4-20）

21) Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. Anesthesiology. 2017 Jan;126(1):47-65. （5.4-21）

22) 妙中 信之、行岡 秀和、足羽 孝子、鶴田 良介、磨田 裕、長谷川 隆一ほか. 人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン. 人工呼吸. 2007;24(2):146-67. （5.4-22）